

VISIT...

LANZAROTE
Caliente.COM

ФЕДЕРАЛЬНОЕ ГОСУДАРСТВЕННОЕ БЮДЖЕТНОЕ УЧРЕЖДЕНИЕ
НАУКИ. ИНСТИТУТ ЭЛЕМЕНТООРГАНИЧЕСКИХ СОЕДИНЕНИЙ
им. А.Н. НЕСМЕЯНОВА РОССИЙСКОЙ АКАДЕМИИ НАУК

На правах рукописи

ОСИПОВА ЕЛЕНА ЮРЬЕВНА

**ФЕРРОЦЕНСОДЕРЖАЩИЕ ПОРФИРИНЫ:
СИНТЕЗ И СВОЙСТВА**

02.00.08 – Химия элементоорганических соединений

02.00.03 – Органическая химия

ДИССЕРТАЦИЯ
на соискание учёной степени
кандидата химических наук

Москва 2014 г.

СОДЕРЖАНИЕ

ВВЕДЕНИЕ.....	3
ГЛАВА 1. ЛИТЕРАТУРНЫЙ ОБЗОР.....	4
1. Соединения, в которых ферроцен связан с порфирином по <i>мезо</i> -положению....	4
1.1. Связывание напрямую.....	4
1.2. Связывание через сопряжённые спейсеры.....	14
1.3. Связывание через несопряжённые спейсеры (функциональные группы).....	23
2. Соединения, в которых ферроцен связан с порфирином по β -пиррольному положению порфирина.....	25
3. Ферроценсодержащие порфирины, в которых ферроцен аксиально связан с атомом металла порфирина.....	28
4. Применение ферроценсодержащих порфиринов.....	31
ГЛАВА 2. ОБСУЖДЕНИЕ РЕЗУЛЬТАТОВ.....	35
1. Синтез пиразолферроценов со связью <i>C-C</i>	37
1.1. Восстановительное аминирование ферроценилпиразолкарбальдегидов.....	41
2. Синтез пиразолферроценов со связью <i>C-N</i>	47
2.1. Региоселективность реакции алкилирования гетероциклических соединений ферроценилкарбинолами.....	47
3. Синтез <i>N</i> -ферроценил(алкил)пиразолопорфиринов.....	53
3.1. Разделение энантиомеров и определение энантиомерного избытка методом ВЭЖХ.....	57
4. Металлирование ферроценилгетероциклических порфиринов.....	61
5. Триазолсодержащие ферроценилпорфирины.....	62
6. Окислительно-восстановительные свойства ферроценилазолпорфиринов.....	63
7. Рентгеноструктурное исследование ферроценилазолов.....	67
7.1. Структура 1-(β -нафтил)-3-ферроценилпиразол-4-карбальдегида.....	67
7.2. Структура этил 1- <i>N</i> -(ферроценилметил)-5-метил-3-пиразолкарбоксилата....	67
7.3. Структура 1- <i>N</i> -(ферроценилбензил)-2-метил-4-нитроимидазола.....	70
7.4. Структура 1- <i>N</i> -(ферроценилбензил)-3-трифторметил-5-(2тиенил)пиразола.....	71
7.5. Структура 1- <i>N</i> -(ферроценилметил)-5-метил-3-пиразолкарбинола.....	71

7.6. Структура 1- <i>N</i> -(ферроценилэтил)-5-метил-3-пиразолкарбинола.....	72
7.7. Структура 1- <i>N</i> -(ферроценилпропил)-5-метил-3-пиразолкарбинола.....	73
7.8. Структура 1- <i>N</i> -(ферроценилэтил)-5-метил-3-пиразолкарбальдегида.....	74
8. Биологическая активность ферроценилпиразолпорфиринов.....	75
8.1. Сонодинамическая терапия.....	75
8.2. Сонодинамическая активность ферроценилпорфиринов.....	77
ГЛАВА 3. ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНАЯ ЧАСТЬ.....	79
1. Реагенты и приборы.....	79
2. Получение 5-(<i>пара</i> -аминофенил)-10,15,20-трифенилпорфирина.....	81
3. Получение ферроценовых спиртов.....	82
4. Получение 3-ферроценил-1-арил-1 <i>H</i> -пиразол-4-альдегидов.....	86
5. Получение сложных эфиров.....	87
6. Получение сложных эфиров ферроценилпиразолкарбоновых кислот.....	88
7. Получение ферроценилпиразолкарбинолов.....	92
8. Получение ферроценилпиразолкарбальдегидов.....	96
9. Синтез 1,3- и 1,5-дифенилпиразол-4-карбальдегидов.....	99
10. Реакция ферроценилалкилирования.....	103
11. Реакция восстановительного аминирования.....	109
11.1. Восстановительного аминирования ферроценилпиразолкарбальдегидов с 5-(<i>пара</i> -аминофенил)-10,15,20-трифенилпорфирином.....	109
11.2. Восстановительного аминирования ферроценилпиразолкарбальдегидов с 5-(<i>пара</i> -аминофенил)-10,15,20-трифенилпорфирином.....	110
12. Получение металлокомплексов ферроценилпорфиринов.....	115
13. Получение ферроценилпорфиринов, содержащих 1,2,3-триазол.....	116
ОСНОВНЫЕ РЕЗУЛЬТАТЫ И ВЫВОДЫ.....	117
СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ	118

ВВЕДЕНИЕ

Ферроценсодержащие порфирины – синтетические соединения, которые в своём составе объединяют две уникальные сами по себе молекулы – ферроцен и порфирин. Гетероциклические производные ферроцена проявляют разнообразную биологическую активность, в том числе и противоопухолевую, являясь при этом низкотоксичными соединениями. На основе порфиринов уже получены лекарственные препараты для фотодинамической терапии онкологических заболеваний, а также проводятся активные исследования таких соединений для принципиально нового метода лечения рака – сонодинамической терапии. Очевидно, что исследование комплексов, сочетающих в себе как порфириновые, так и ферроценовые структуры, приведёт к созданию новых оригинальных лекарственных средств. Существующие методы синтеза ферроценмодифицированных порфиринов многостадийны и иногда труднопроизводимы, другие требуют дорогостоящих реагентов. Поэтому целью диссертационной работы является разработка препаративных методов синтеза ферроценилпорфиринов, а также исследование строения, физико-химических свойств и биологической активности полученных соединений.

ГЛАВА 1. ЛИТЕРАТУРНЫЙ ОБЗОР

Первый ферроценсодержащий порфирин был синтезирован более 30 лет назад [1]. С того момента появилось множество соединений, в которых ферроцен связан с порфирином напрямую по *мезо*- или β -пиррольному положению порфирина, посредством насыщенных или ненасыщенных спейсеров. Известны соединения с ковалентной связью между ферроценом и атомом металла, включённым в порфириновый цикл, в литературе также упоминаются аналоги ферроценопорфиринов. Интерес к ферроценсодержащим порфиринам обусловлен в первую очередь их физико-химическими свойствами. Донорно-акцепторная природа таких структур и их электрохимические свойства используются для исследования процессов фотоиндуцированного переноса электрона, чтобы смоделировать участки, отвечающие за фотосинтез [2,3]. Окислительно-восстановительные центры ферроценопорфиринов интересны для моделирования молекулярных машин [4,5] или молекулярных электрических сенсоров [6]. Способность обратимо принимать и отдавать электроны в различном диапазоне потенциалов можно использовать при окислительно-восстановительном катализе [7], а также при моделировании систем для хранения информации [8,9]. Варьирование заместителей в структуре порфирина и изменение длины или степени насыщенности спейсера между ферроценом и порфирином позволяет синтезировать молекулы с заданными свойствами. Литературный обзор посвящён синтезу ферроценсодержащих порфиринов, описанию их строения и свойств.

1. Соединения, в которых ферроцен связан с порфирином по *мезо*-положению

1.1. Связывание напрямую

Первое соединение, в котором ферроцен напрямую связан с порфирином получено Р.Г. Вуллманном и Д.Н. Хендриксоном [1] при взаимодействии ферроценальдегида **1** с пирролом **2** при кипячении в пропионовой кислоте (Схема 1, часть А). В качестве окислителя использовался кислород воздуха.

Выход *мезо*-тетраферроценилпорфирина **3** составил 40%. Этот синтез аналогичен методике, которая была описана А.Д. Адлером Ф.Р. Лонго в 1967 году для получения *мезо*-тетрафенилпорфирина [10].

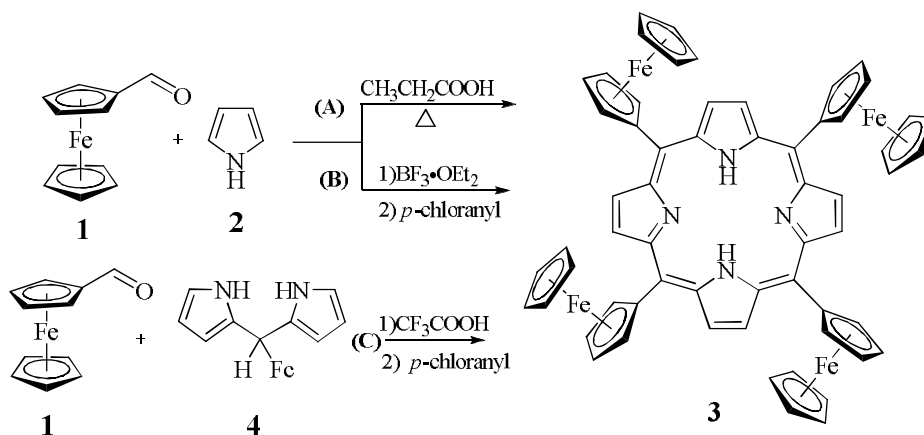


Схема 1.

В ^1H ЯМР спектре ферроценилпорфирина наблюдаются уширенные сигналы, характерные для неразделяемых атропоизомеров соединения **3**. Эти изомеры характеризуются различным расположением объёмных ферроценовых групп относительно плоского макроцикла порфирина (Рис. 1).

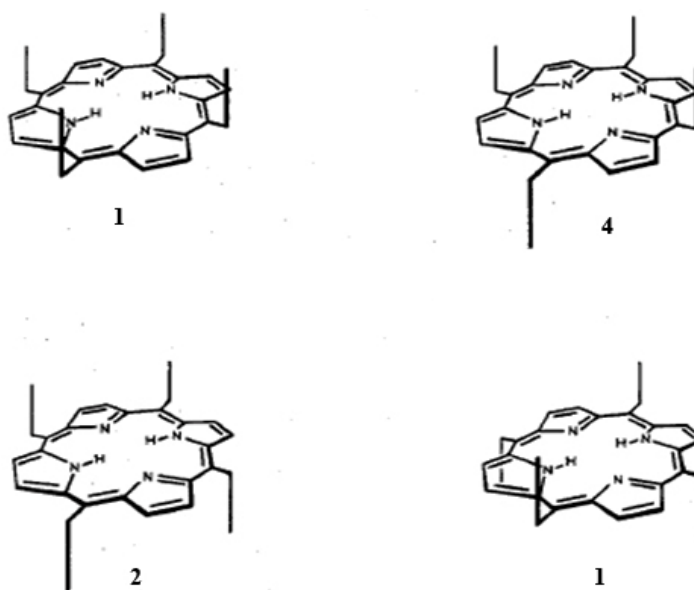


Рисунок 1.

Спустя 20 лет Н.М. Лойм и его коллеги синтезировали 5,10,15,20-тетракис(ферроценил)порфирин **3** (схема.1 часть В) с тем же выходом 40%, как Р.Г. Вуллманн и Д.Н. Хендриксон, но использовали методику, предложенную Дж.С. Линдси [11, 12] для получения *мезо*-тетрафенилпорфирина. В качестве

окислителя был использован *n*-хлоранил. Позднее этот же порфирин был получен другими авторами [13, 14] с выходом 53%, при конденсации ферроценилкарбальдегида **1** и ферроценилдипирролилметана **4** в кислых условиях (схема 1, часть С). Инертность ферроценильного заместителя в ферроценсодержащих порфинах позволяет проводить селективно металлизацию порфирина. Поэтому *тетра*-ферроценилпорфирин **3** можно легко металлизировать при взаимодействии с ацетатами или хлоридами металлов (Zn, Ni, Co, Cu) в хлороформе или ДМФА. Реакция протекает с высокими, часто количественными выходами. Следует отметить, что все попытки получить чистый *тетра*-ферроценилпорфирин используя прямую конденсацию формилферроцена с пирролом в уксусной кислоте приводит к получению соединения коричневого цвета, спектральные характеристики которого подобны полученным для комплекса, синтезированного в 1977 Р.Г. Вуллманном и Д.Н. Хендриксоном. При изучении соединения **3** методом РСА было установлено, что ферроценильные группы наклонены к плоскости порфирина, двугранный угол составляет 35°, макроцикл порфирина в твёрдом состоянии находится в форме «седла». Форма «седла» характерна и для цинкового комплекса ферроценилпорфирина [15, 16] (рис. 2). ¹H ЯМР исследования выявили, что при комнатной температуре происходит свободное вращение ферроценильных заместителей вокруг связи C(*мезо*) – C(Fc).

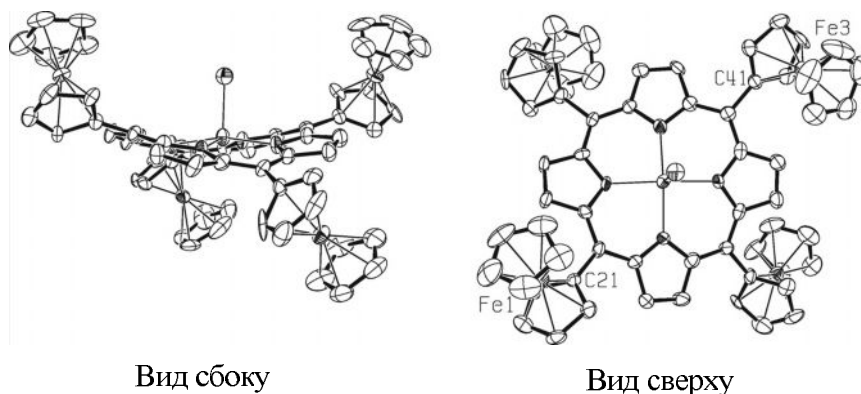


Рисунок 2. [17]

В работе [18] синтезированы комплексы 5, 15-бисферроценилпорфирина **6а-г**, **7** с редкоземельными элементами. Это двух- и трёхпалубные соединения,

содержащие помимо порфиринового цикла один или два фталоцианина (схема 2).

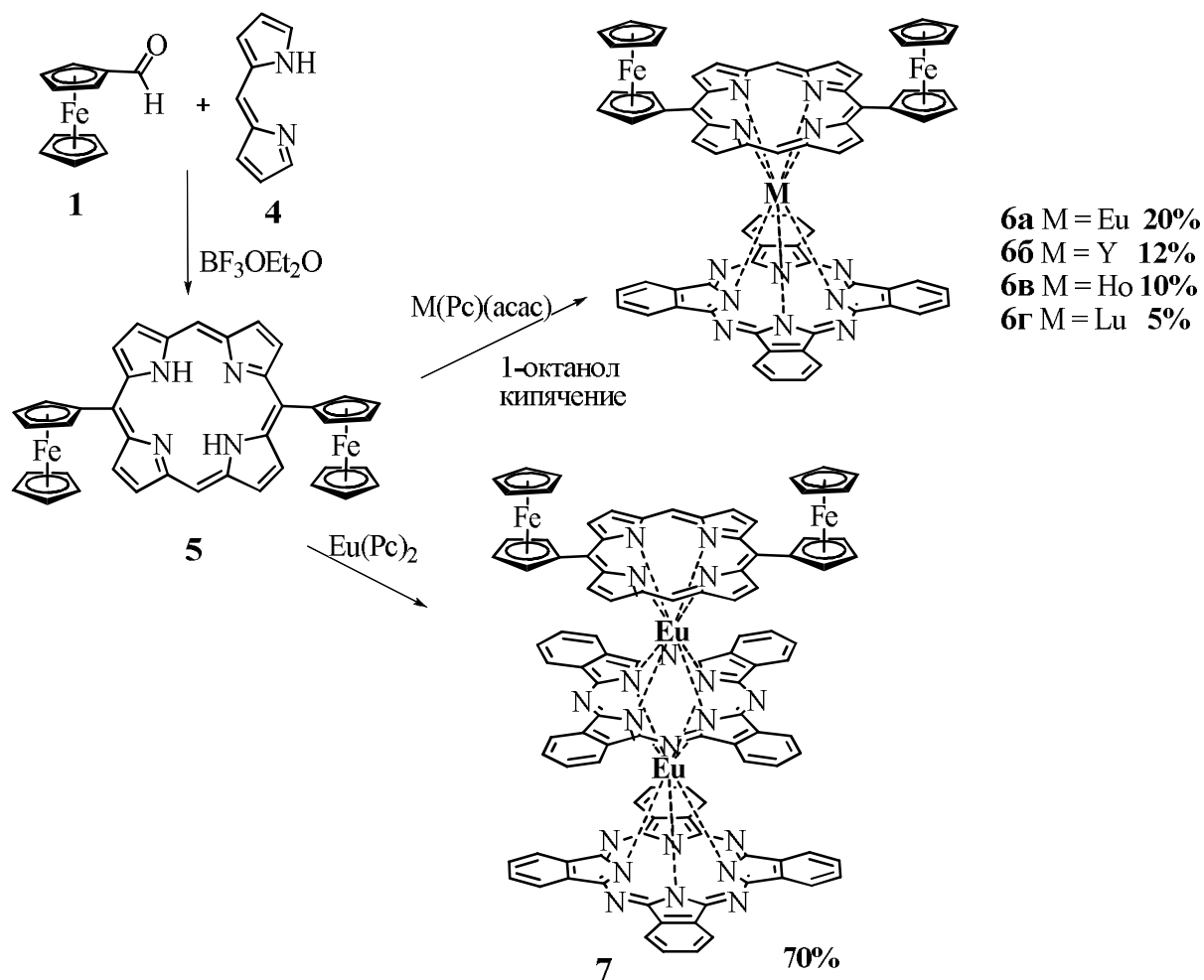


Схема 2. [18].¹

Выходы двухпалубных комплексов постепенно снижаются с уменьшением размера иона лантанида (схема 2). Трёхпалубный комплекс европия **7**, в котором расстояние между комплексами наибольшее, был получен с высоким выходом 70%.

Смесь моно-, бис- и три-ферроценилзамещённых порфиринов **8a**, **9a**, **10a**, **11a** получена из ферроценилдипирролилметана и бензальдегида, (рис. 3) [19]. Плохая растворимость компонентов смеси не позволяет эффективно их разделить методом колоночной хроматографии, лишь соединения **8a** и **11a** можно получить в чистом виде. Введение в *para*- положение по отношению к формильной группе метил-, этил- или *трет*-бутильных групп в *мезо* положения

¹ Pc – фталоцианин

позволяет достичь более простого разделения всех компонентов, и соответственно выделить индивидуальные продукты [17, 20, 21, 22].

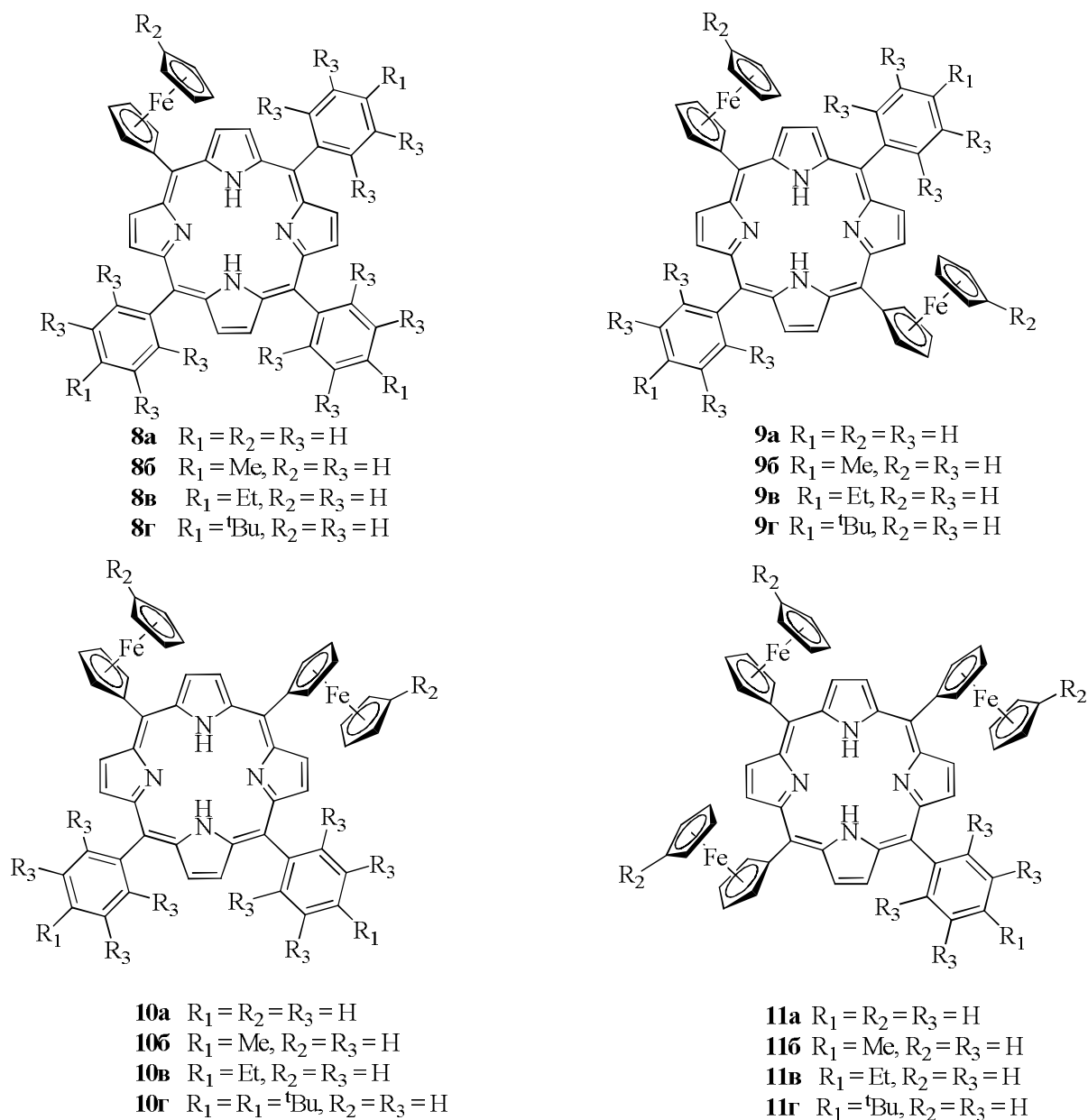


Рисунок 3. [19].

В работе [23] сообщается о несимметричных изомерных порфиринах, которые содержат пентафторфенильный заместитель, являющийся мощным акцептором (схема 3). На их основе были получены соответствующие металлокомплексы с цинком и никелем.

По реакции пиррола **2** и пентафторбензальдегида **12** или ферроценилкарбальдегида **1** с последующим добавлением каталитических количеств трифторуксусной кислоты получены соответствующие

дипирролилметаны **13** и **14** с выходами 29% и 77%, соответственно, которые были очищены хроматографически. Хотя соединение **14** получено с высоким выходом 77%, оно быстро разлагается в растворе в присутствии воздуха. Это объясняется наличием в молекуле ферроценильного заместителя – донора электронов.

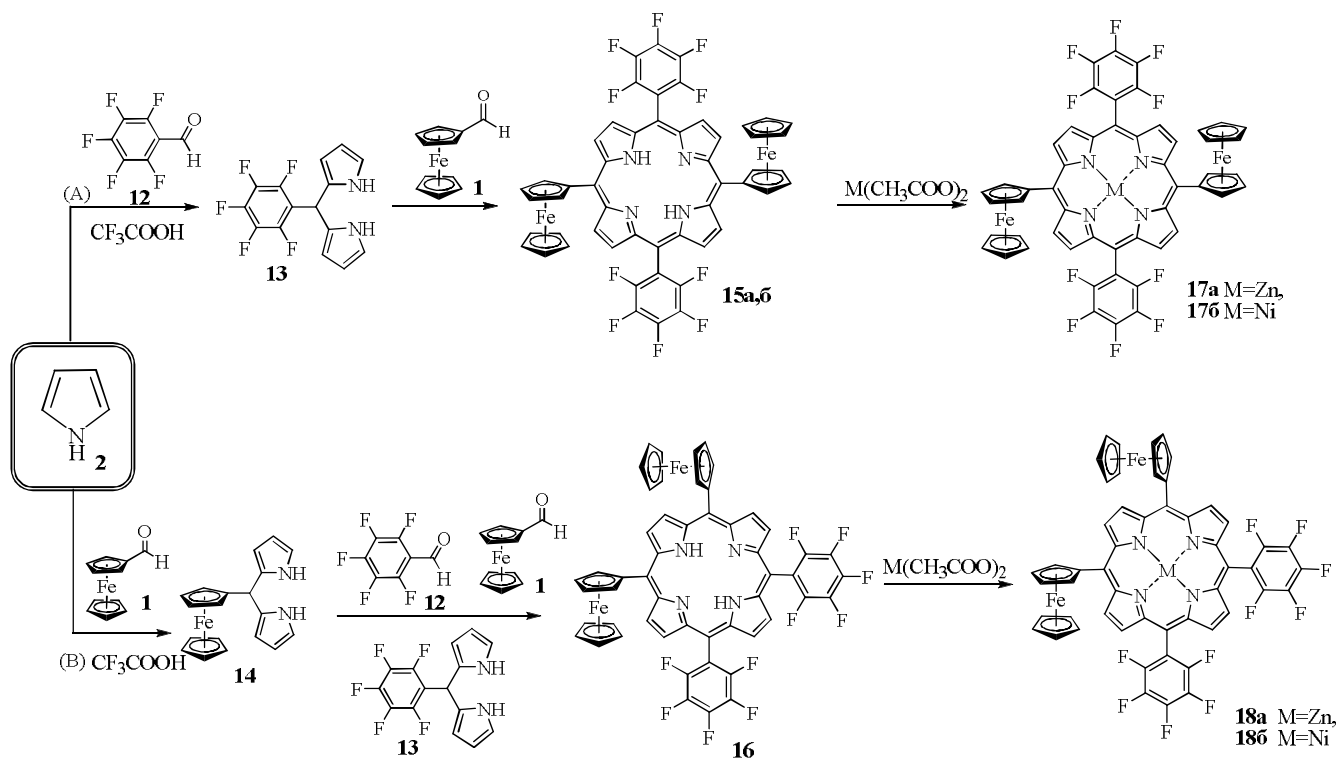


Схема 3. [23].

Транс- изомеры **15a, б** получали конденсацией ферроценилкарбальдегида **1** с дипирролилметаном **13**. *Цис*- изомер **16** получали при конденсации эквимольных количеств дипирролилметанов **13** и **14** с альдегидами **1** и **12**. После хроматографической очистки выход порфирина **16** составил 4%, в то время как выход соединения **15**, составил 22%. [23].

Используя для планирования многостадийного синтеза ретросинтетический подход, авторы [24] (схема 4) получили 1,1-бис [5,10-бис(4-метилфенил)-15-(пентафторфенил)-порфирин-20-ил] ферроцен **21** с выходом 18%.

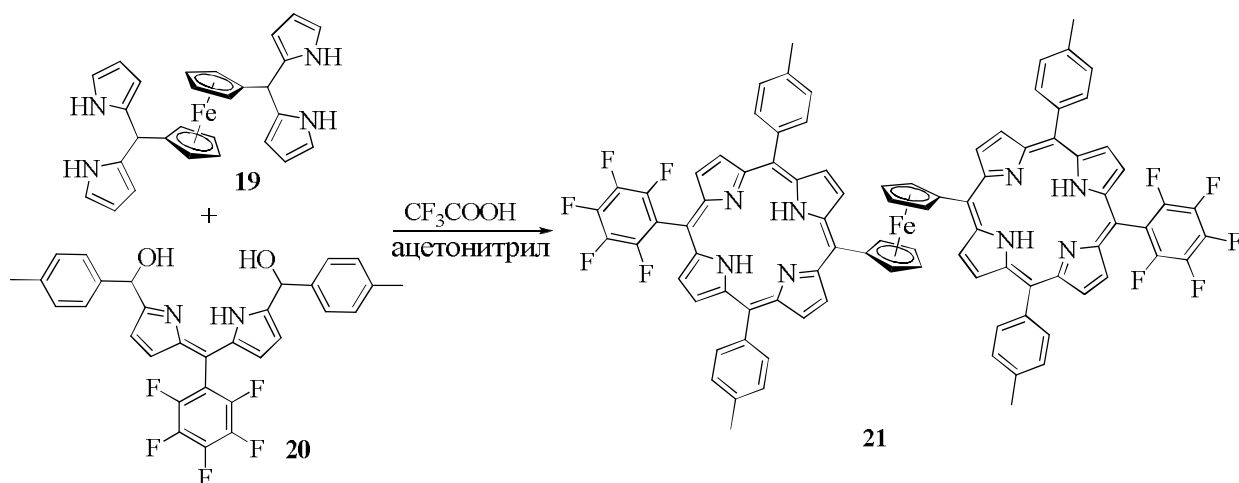


Схема 4. [24]

В работах [25-28] описаны соединения, содержащие порфирины, связанные друг с другом по *мезо*-положениям через ферроцен (схема 5, стр.11). Терминальные порфирины содержат в качестве заместителей *N*-метилимидазолы по *мезо*-положениям.

Металлирование соединений **22a, б** цинком привело к образованию димерных структур **24a, б** (схема 5) за счёт координации атомов цинка с атомами азота имидазола. Добавление к такому комплексу пиридина приводило к расщеплению димера до мономерных звеньев, которые далее могли преобразоваться в ряд макроциклов, от димера до декамера уже за счёт координационных связей. Строение таких супрамолекулярных структур, полученных из **23a,b**, подтверждено данными масс-спектрометрии(MALDI TOF)[26].

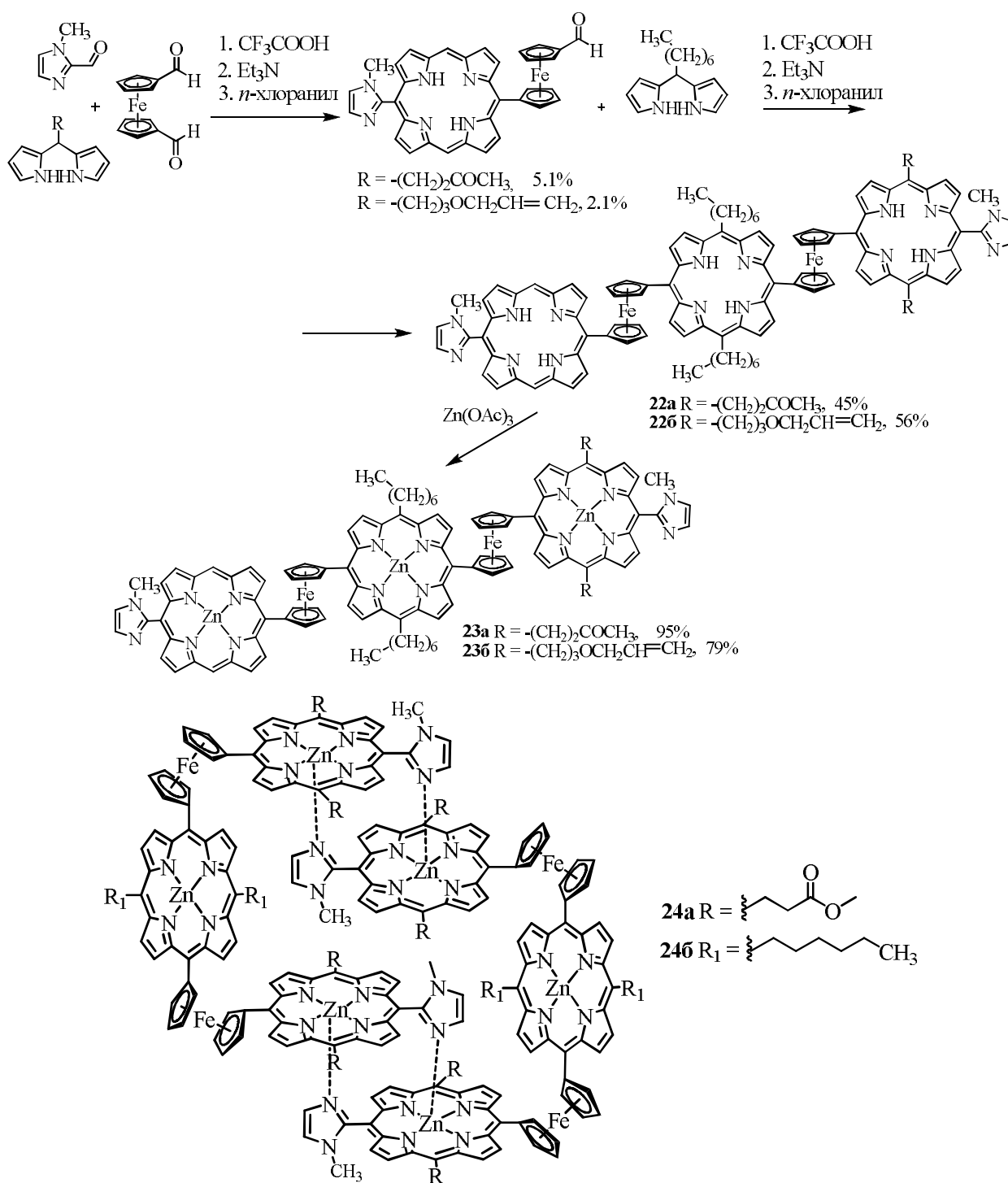


Схема 5. [25, 26].

По классической реакции конденсации формилферроцена и тетраалкилдипирролилметана был получен первый пример соединения, в котором ферроценовые группы связаны по *мезо*-положениям β -алкилированных порфиринов [29]. 5,15-Ди (ферроценил)-2,8,12,18-тетрабутил-3,7,13,17-тетраметилпорфирин (**25**) (рис.4, стр. 12) был выделен и охарактеризован в твердом состоянии как отдельный изомер, в котором ферроценовые фрагменты

находятся в *син*-конфигурации относительно порфиринового цикла (α,α -атропоизомер). α,β -Атропоизомер отсутствовал, так как метильные группы в β -положениях пиррола стерически затрудняют процесс изомеризации. А ферроценовые и метильные заместители в *мезо*-положениях порфирина и β -положениях пиррола соответственно, не только затрудняют вращение металлоцена, но и приводят к сильному искажению порфиринового макроцикла.

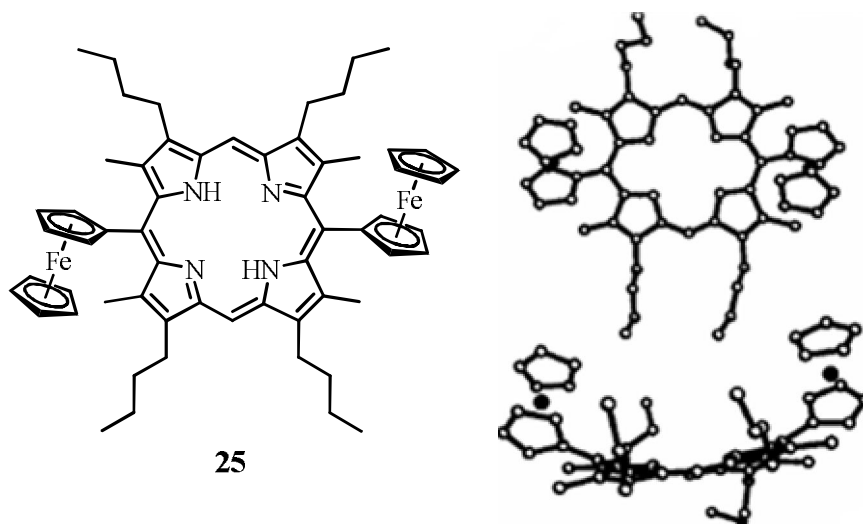


Рисунок 4 [29].

Совершенно иной подход для получения ферроценилпорфиринов был описан в работе [30]. Сначала из *мезо*-бромопорфирина **27** и пинаколборана **28** синтезировано борное производное порфирина **29**. Затем проводили реакцию сочетания Сузуки (катализируемая палладием реакция кросс-сочетания борорганических соединений с органическими галогенидами, трифлатами и другими соединениями в присутствии основания) (схема 6) порфирина **29** с иодоферроценом **26**.

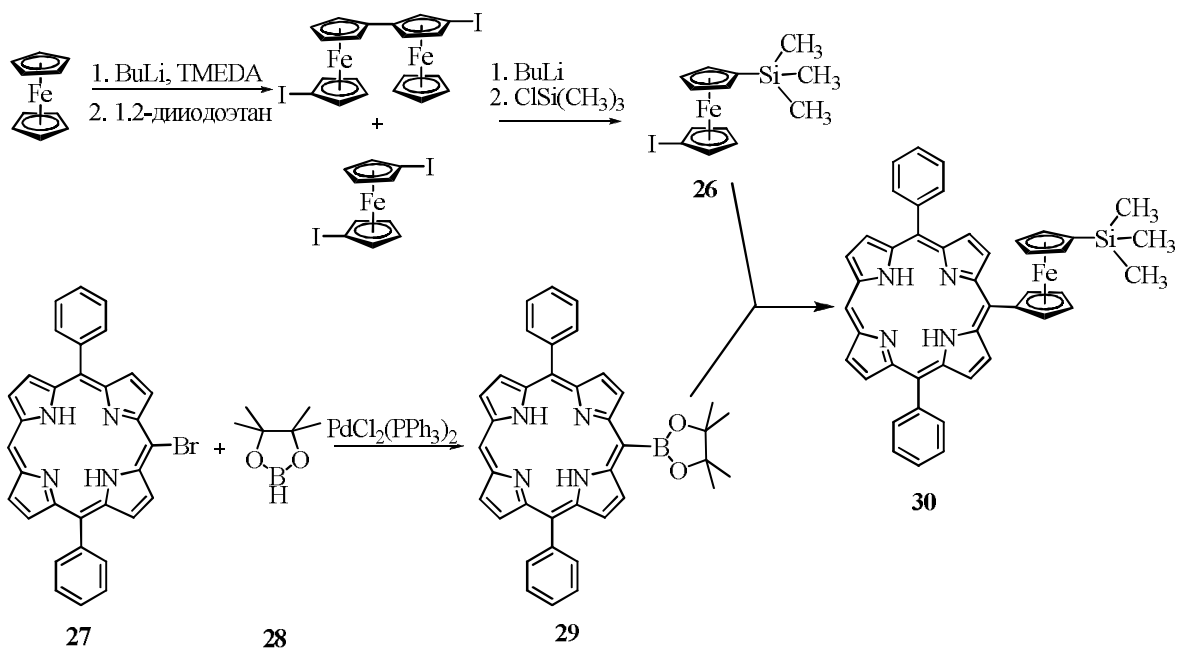


Схема 6. [30].

Таким образом, эта схема является подходящим синтетическим методом для получения ферроценилпорфиринов, которые содержат в *мезо*-положениях один ферроценильный **30** (схема 6), один *бис*-ферроценильный **31а, б**, и, как ферроценильный, так и *бис*-ферроценильный заместители одновременно (**32**) (схема 7). Кроме того, были выделены 1,1'- бис(порфиринил)ферроцены **33а,б** с выходами 28% и 30%, соответственно.

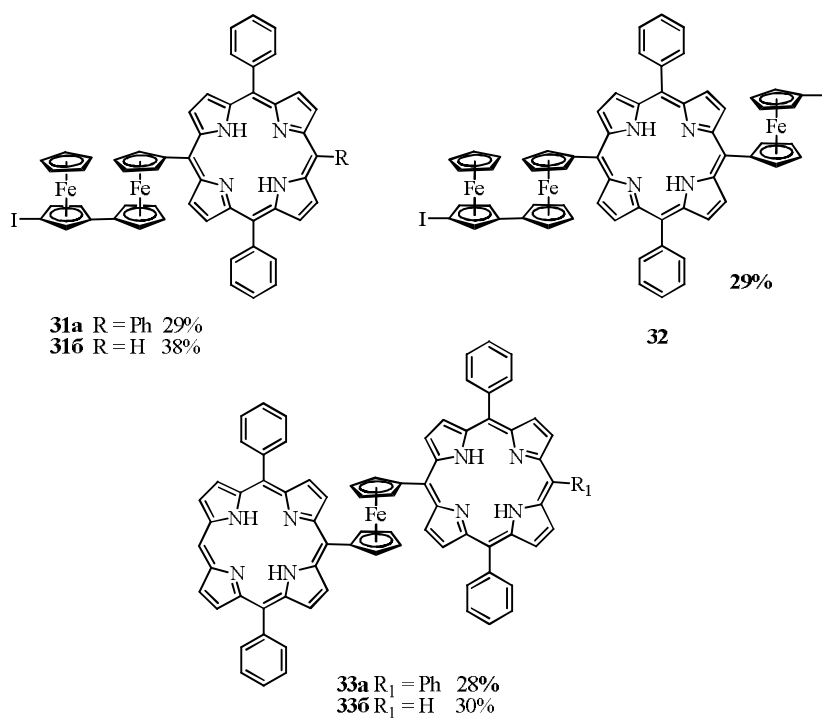


Схема 7 [30].

1.2. Связывание через сопряжённые спейсеры

Стратегия введения сопряжённого спейсера, связывающего ферроценовый заместитель с порфириновым циклом основывалась на использовании сопряженных ферроценилальдегидов, например, 4-ферроценилбензальдегида (схема 8) [31]. Целевой 5,10,15,20-тетракис (4-ферроценилфенил) порфирин **35** синтезирован с выходом 15%, при кипячении пиррола и 4-ферроценилбензальдегида в пропионовой кислоте [10].

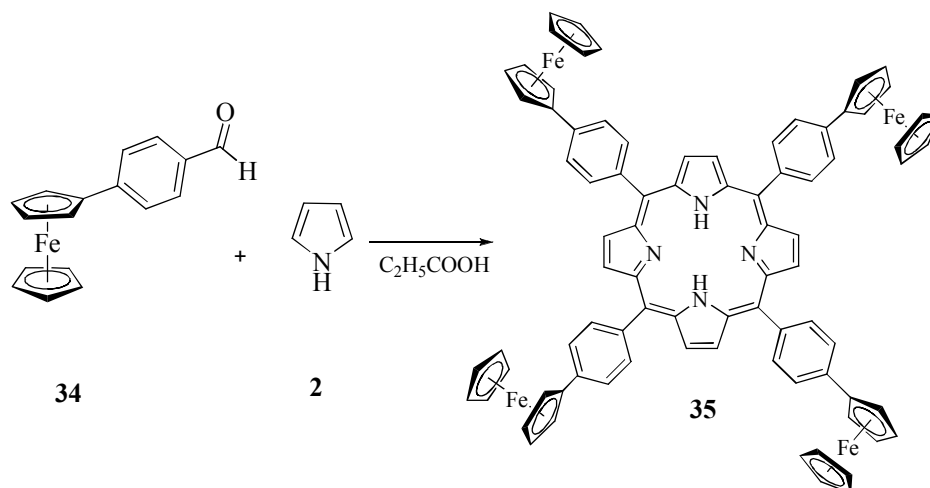


Схема 8 [31].

Этим же методом позднее был синтезирован 5,10,15-трифенил-20-(4-ферроценилфенил) порфирин (**37**) приблизительно с 6%-ым выходом (схема 9) [32].

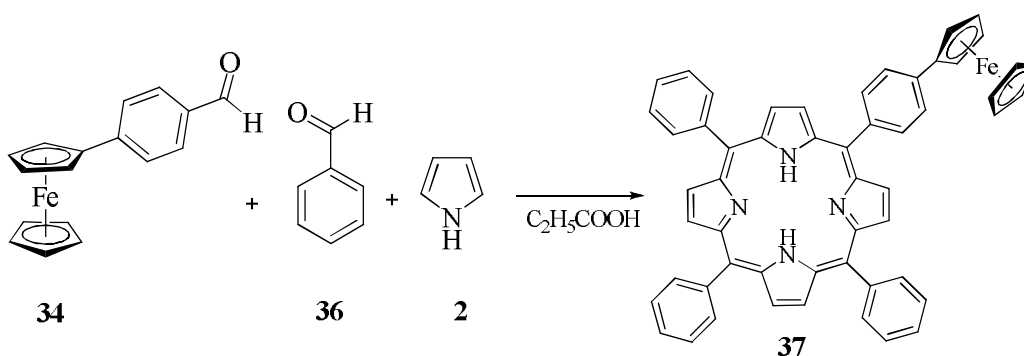


Схема 9 [32].

Эффективная стратегия введения ферроценовых фрагментов в порфирин через сопряженные линкеры – катализируемая палладием реакция Соногаширы (схема 10) [33]. В качестве исходного соединения был выбран этинилферроцен **38**. Предшественники порфиринов получали при бромировании

соответствующих *мезо*-формил или 2,2-дицианоэтил производных [33]. При взаимодействии этинилферроцена **38** с никелевым комплексом бромопорфирина **39a** или **39b** в присутствии $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_2\text{Cl}_2$, CuI , и триэтиламина в ТГФ были получены ферроценсодержащие порфирины **40a, б** с высокими выходами 78% и 68%, соответственно (схема 10).

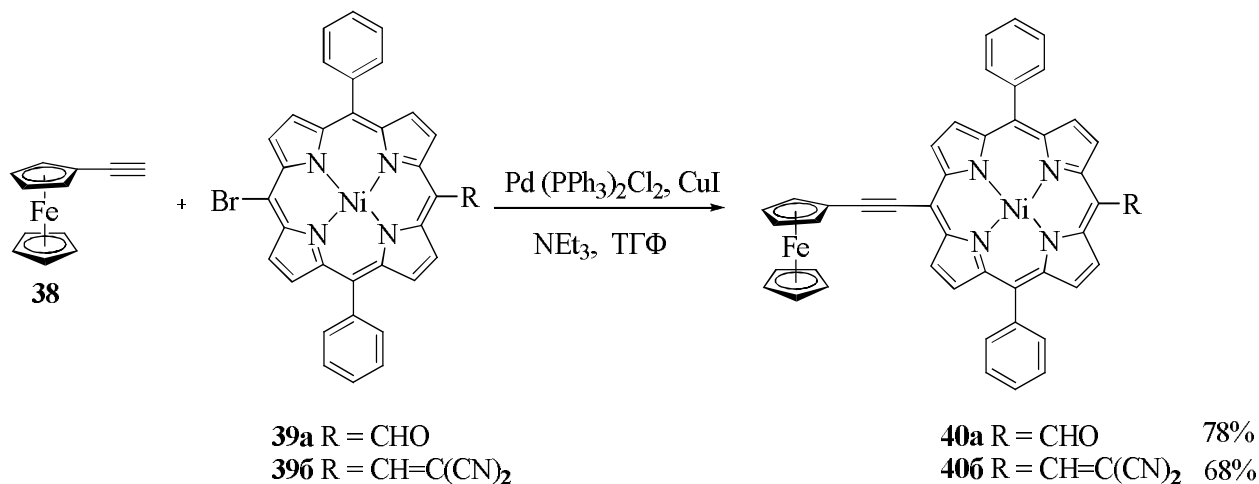


Схема 10.

Продукты **44a,б** получены из дибромопорфирина **41** в две стадии (схема 11) [34].

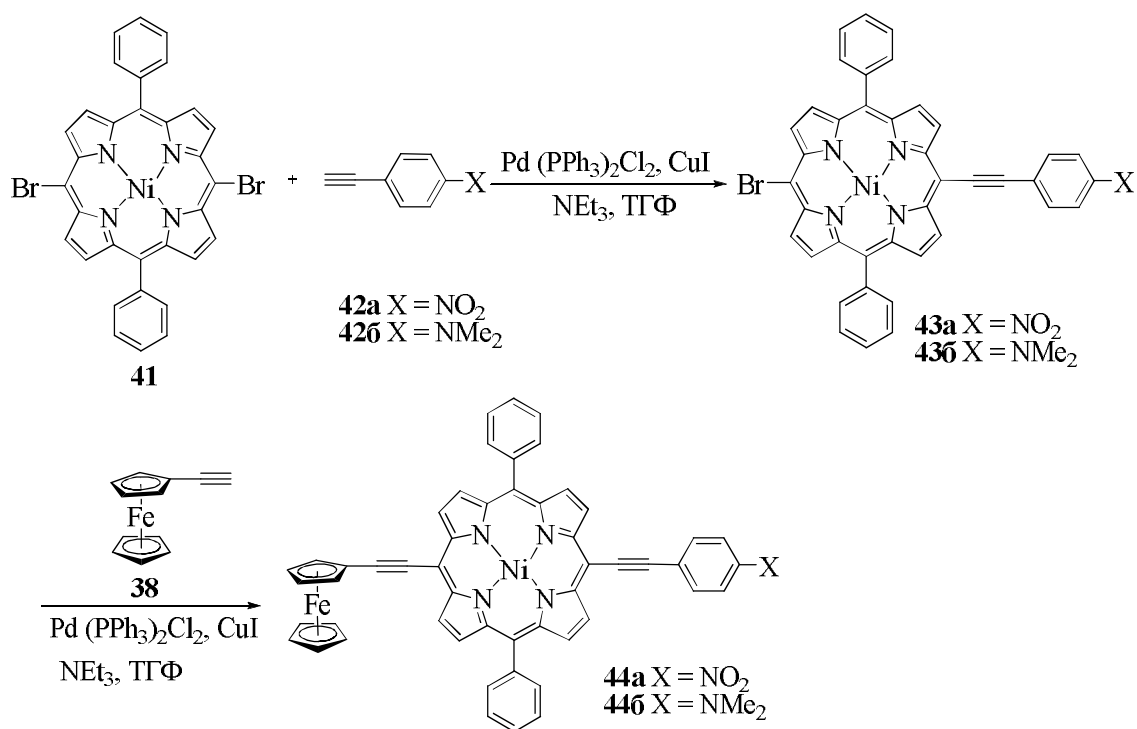


Схема 11 [34].

Использование одного эквивалента 4-нитрофенилэтина **42a** приводит к продуктам как моно- так и дизамещения, при этом имеется непрореагировавший исходный комплекс **41**. Выход продукта **43a** составляет поэтому 32%. Далее соединение **43a** реагировало с ферроценилэтином **38** при обычных условиях реакции Соногаширы. Выход продукта **44a** составил 36% (схема 11).

В работе [35] (рис. 5) описан двухпалубный комплекс церия. Ферроценсодержащий фрагмент вводили в двухпалубный порфирин **45** по реакции сочетания Хиямы между порфирином, содержащим триметилсилильную группу и *para*-ферроценилйодбензолом, при катализе палладием.

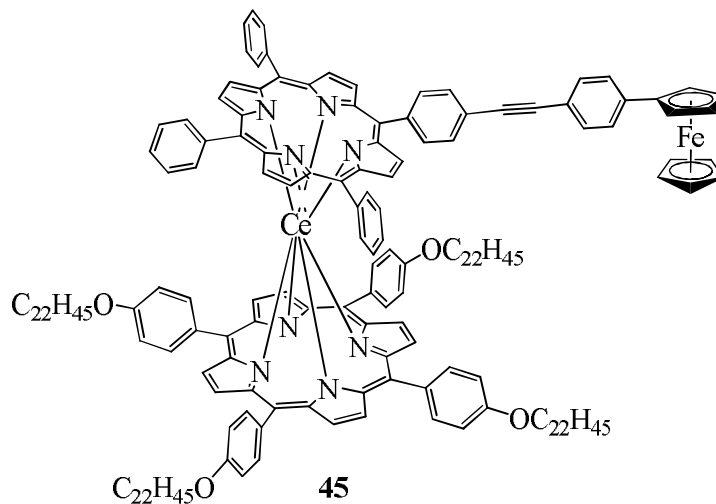
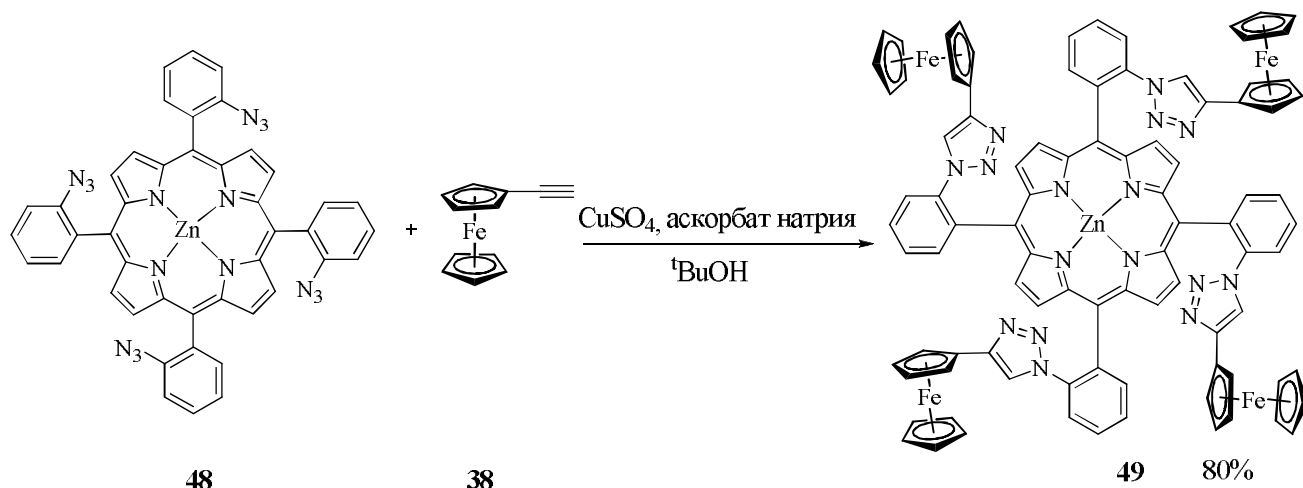
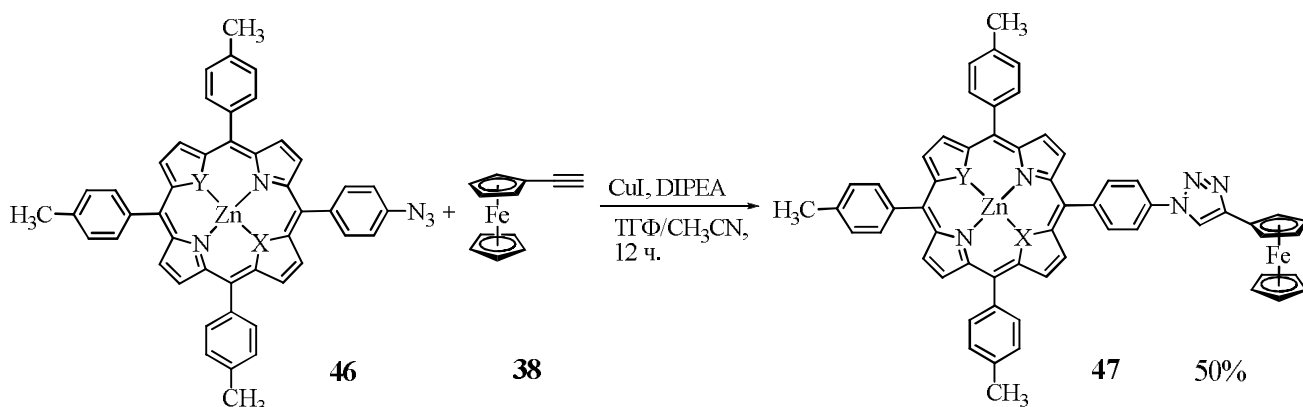


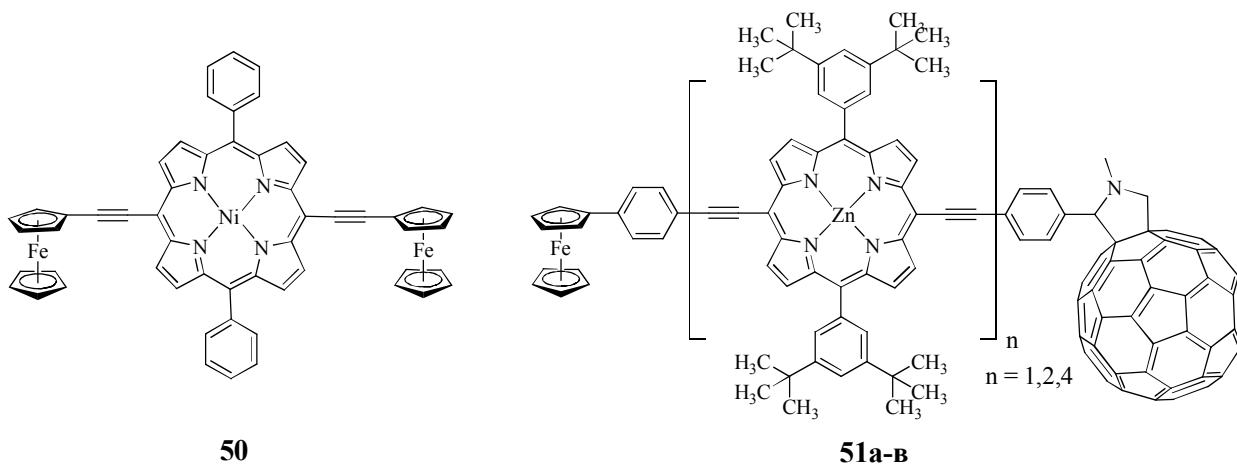
Рисунок 5. [35].

Для синтеза фероценилпорфирина **47**, который содержит в качестве сопряжённого спейсера триазол, проводили реакцию 1,3-диполярного циклоприсоединения, катализируемую йодидом меди (I) (схема 12, стр. 17) [36].

Введение четырех ферроценовых остатков в порфирин осуществляли по клик-реакции, приведённой на схеме 13 [37] (стр.17). Комплексы порфиринов с цинком в обоих случаях (схема 12 и 13) используют, чтобы избежать образования медных комплексов порфиринов.



По методу Соногаширы были получены соединения **50** [38] и **51a-в** [39] (Рис.6), содержащие в порфириновых циклах атом никеля или цинка, соответственно. Соединения **51a-в** представляют собой сложные сопряженные системы, содержащие фуллерен, связанный с порфирином через систему разнообразных связей.



² DIPEA - Диизопропилэтиламин

³ ^tBuOH – *т*рет-Бутиловый спирт

Рисунок 6 [38, 39].

Известны также ферроценсодержащие порфириновые комплексы, в которых модифицированные алкиламмонийные фуллереновые фрагменты находятся в качестве катионов. (Рис. 7) [40].

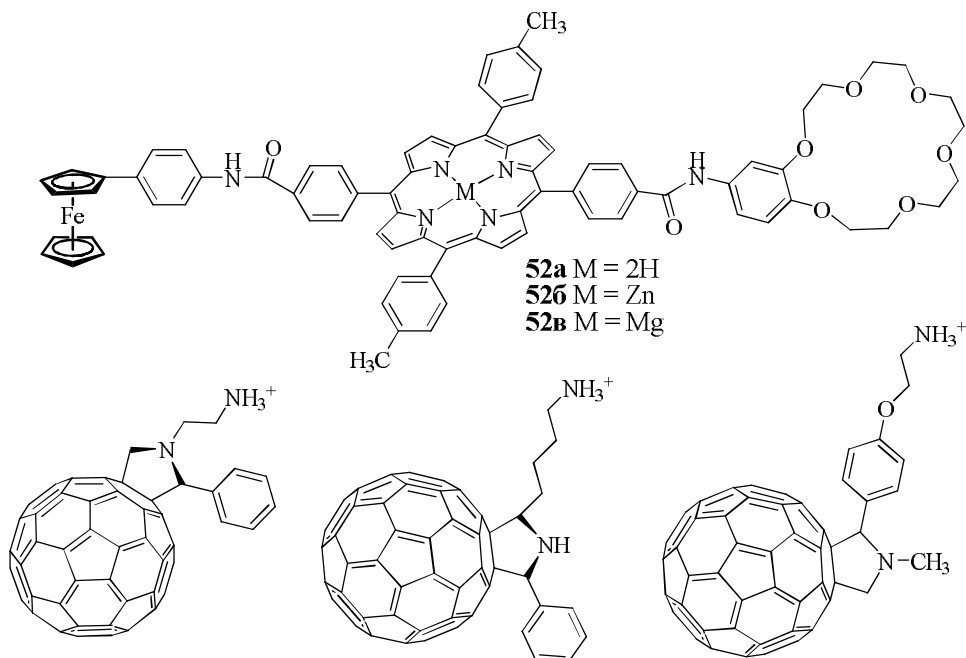
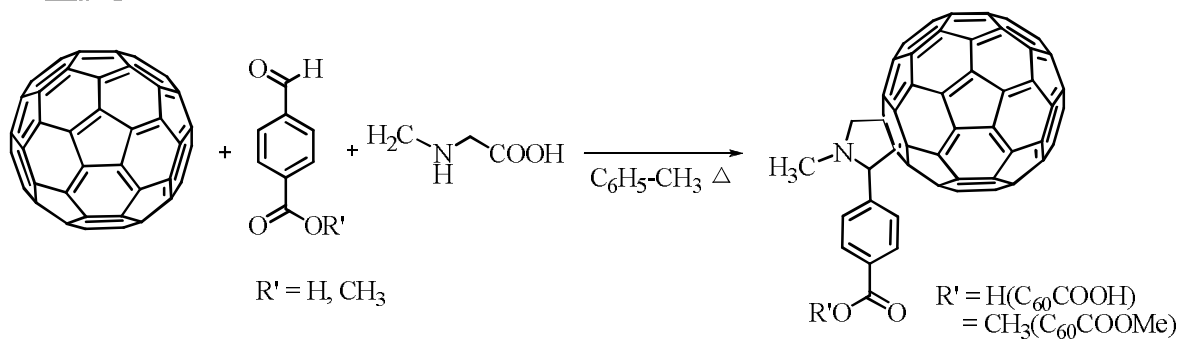


Рисунок 7 [40].

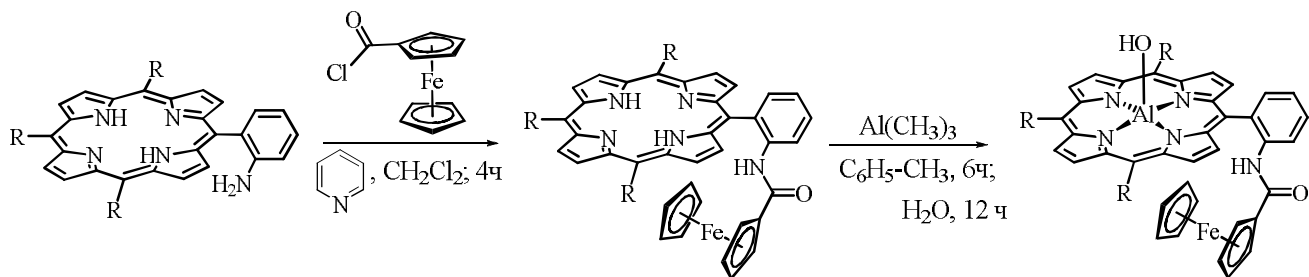
Оценена свободная энергия разделения и рекомбинации зарядов в зависимости от катиона металла в порфирине, либо в его отсутствии [41].

Другой пример – триада **53**, содержащая фуллерен, порфирин металлизированный алюминием и ферроцен (схема 14) [42]. Координация спейсера со стороны фуллерена – аксиальная. Синтез представлен на схеме 14 (стр. 19).

Шаг 1



Шаг 2



Шаг 3

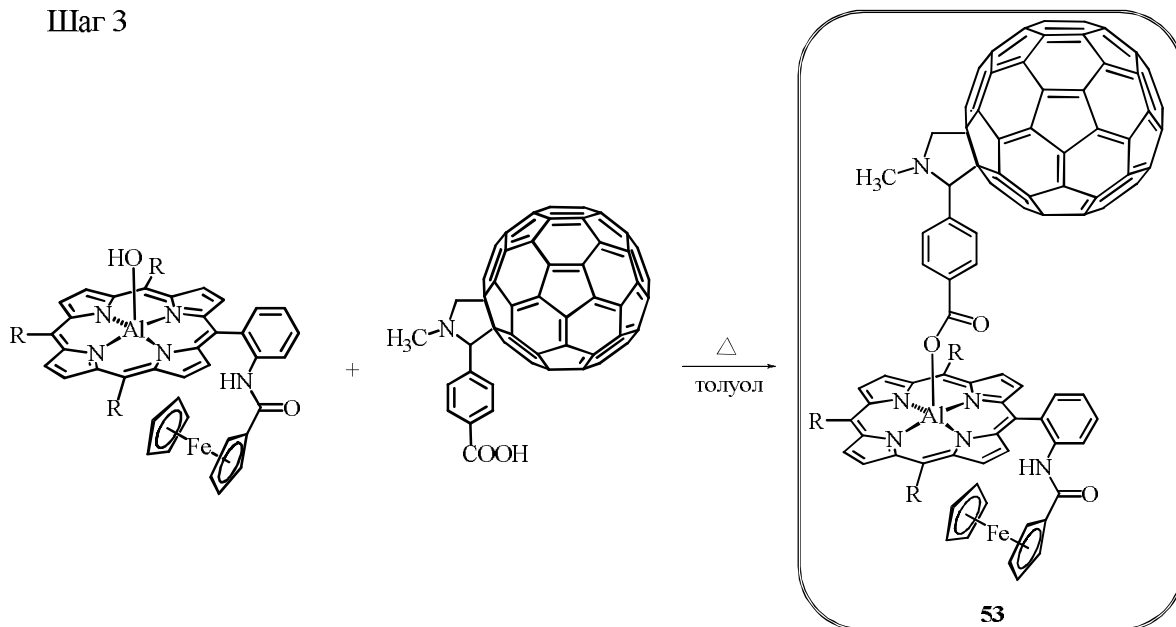


Схема 14.

Отдельную группу соединений представляют ферроценопорфирины, в составе которых дендроны ферроцена присоединены к порфирину через стирол (схема 15) [43]. Ферроценсодержащие дендримеры порфирина **54** и **55**, - простые эфиры. Их получали по реакции Вильямсона с выходами 44% и 11%, соответственно. Реакции проводили в ацетоне в присутствии K_2CO_3 при кипячении в течение 7 дней. Все ферроценсодержащие дендроны находятся в *транс*-конфигурации.

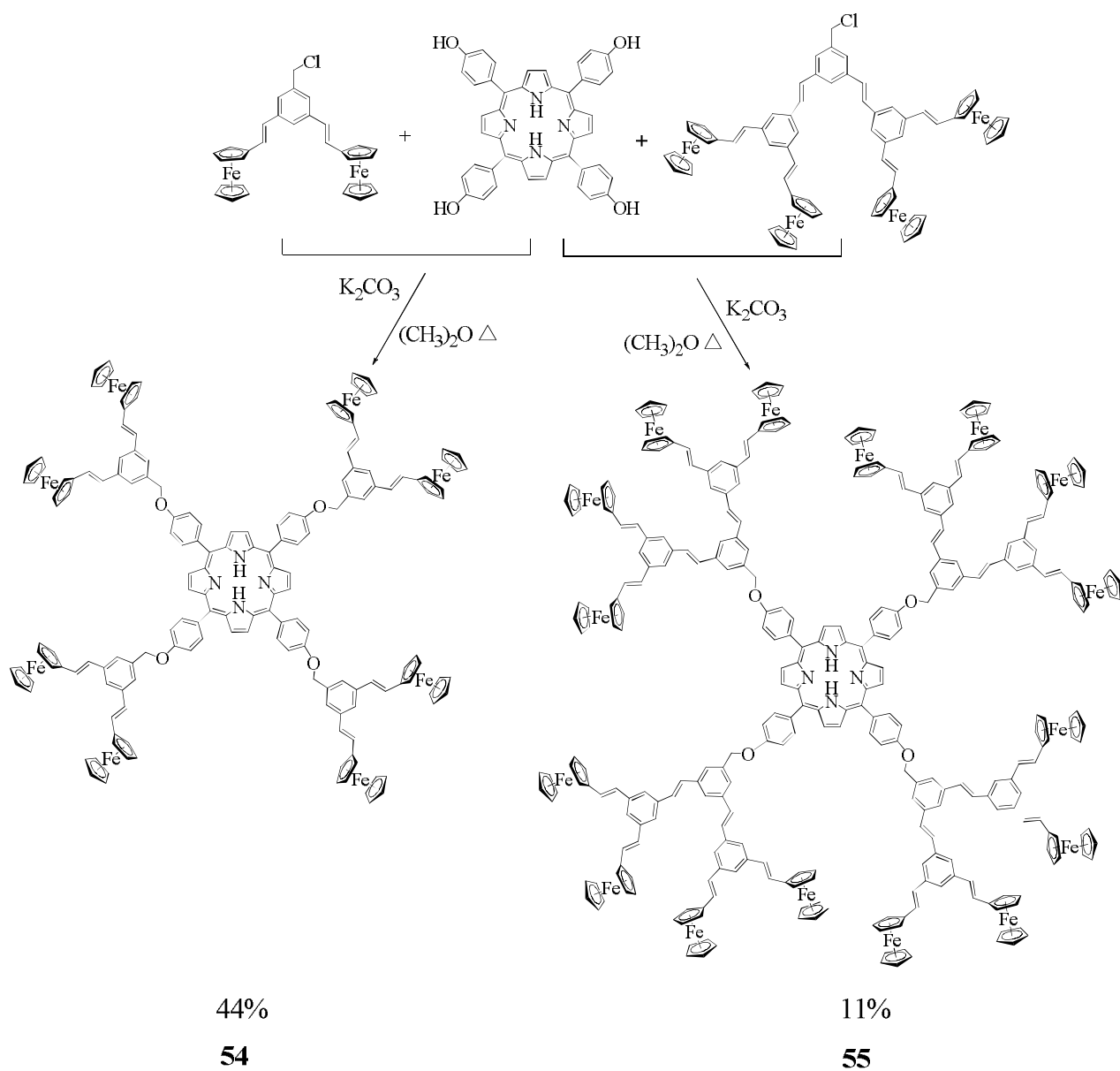


Схема 15 [43].

Наряду с дендримерами, существуют мультиансамбли ферроценилпорфиринов, в основу которых входит фосфазен. В работе [44] получены мультикомплексы на основе циклотрифосфазена и циклотетрафосфазена. Один из них представлен на рисунке 8.

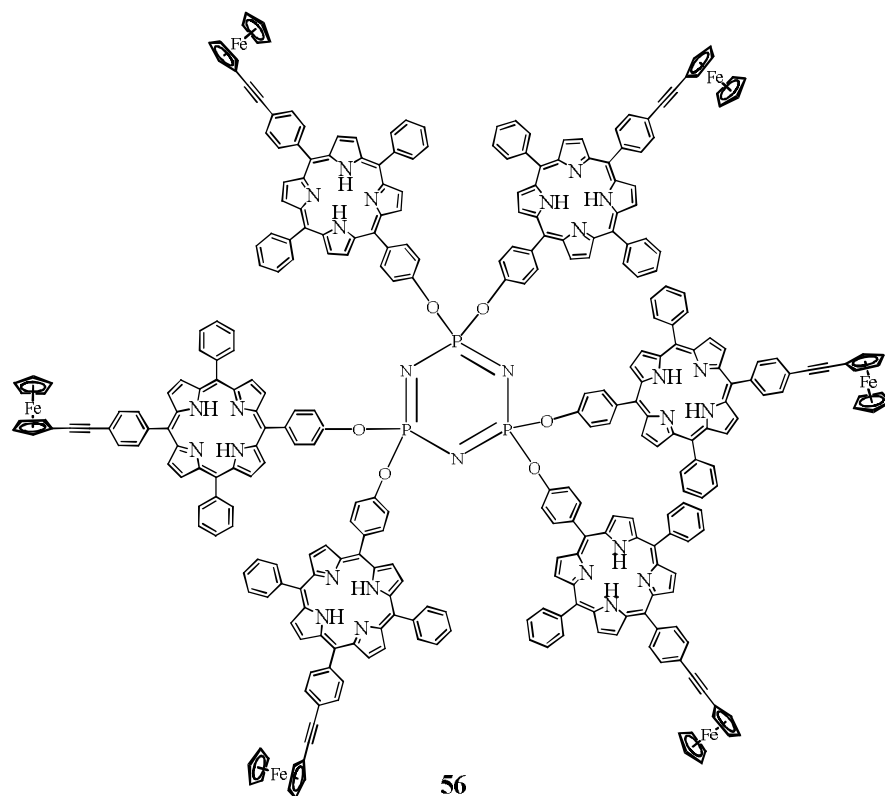


Рисунок 8 [44].

Ферроценсодержащий цинковый комплекс порфирина **59** получен по реакции Сузуки (схема 16) [45]. При взаимодействии *мезо*-5-[8-трифлат-нафталенил]-10,15,20-трифенилпорфирина (**57**) и ферроцен-*бис*-борной кислоты **58** в молекулу ферроценилпорфирина был введён сопряженный нафталиновый линкер.

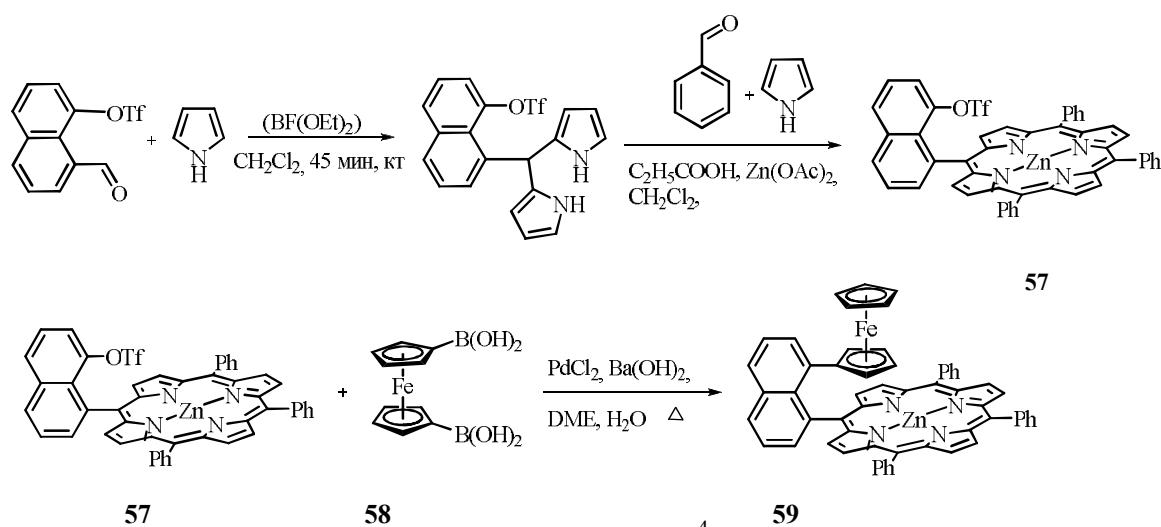


Схема 16. [45].⁴

⁴ DME – диметиловый эфир

Tf – трифлат (трифторметансульфонат) ион, CF₃SO₂O⁻

Выход продукта **59** составил всего 18% из-за частичного гидролиза нафтилцинкового комплекса **57**. Попытки авторов [45] получить ферроценил-бис(нафтилпорфирин) **60** не привели к желаемому результату, и был выделен продукт внутримолекулярной циклизации по Хеку **61** с выходом 14% (схема 17).

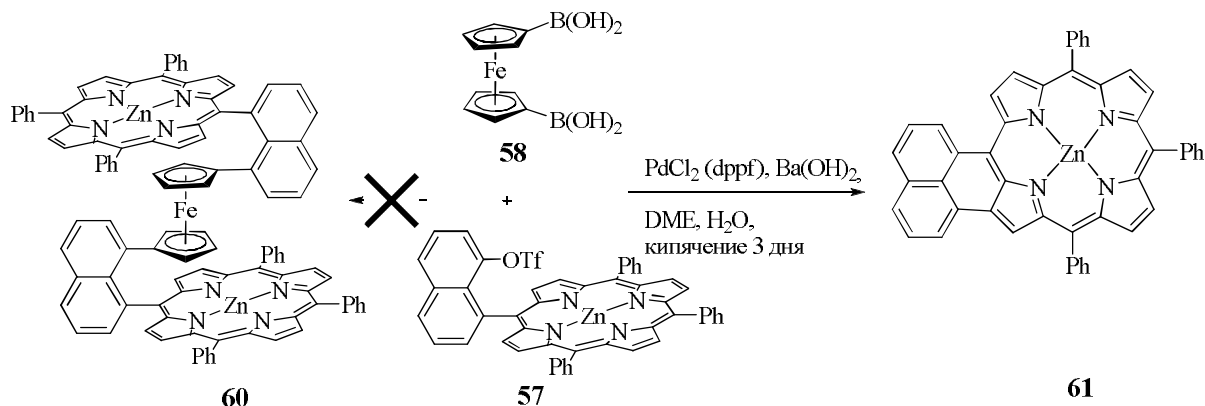


Схема 17 [45]⁵

Для синтеза ферроценилпорфиринов с сопряжённым линкером применена реакция Виттига, широко используемая в органической химии, для получения соединений с двойной связью. При взаимодействии порфирина **62**, содержащего альдегидную группу, и ферроценилида **63** получали смесь продуктов *цис*- и *транс*- изомеров **64a, б** с выходом 82% (схема 18) [46]. Это смесь *транс* и *цис* изомеров с соотношением 73% и 27% соответственно. При восстановлении двойной связи спейсера каталитическим гидрированием в уксусной кислоте получен ферроценилпорфирин **65** с выходом 82%.

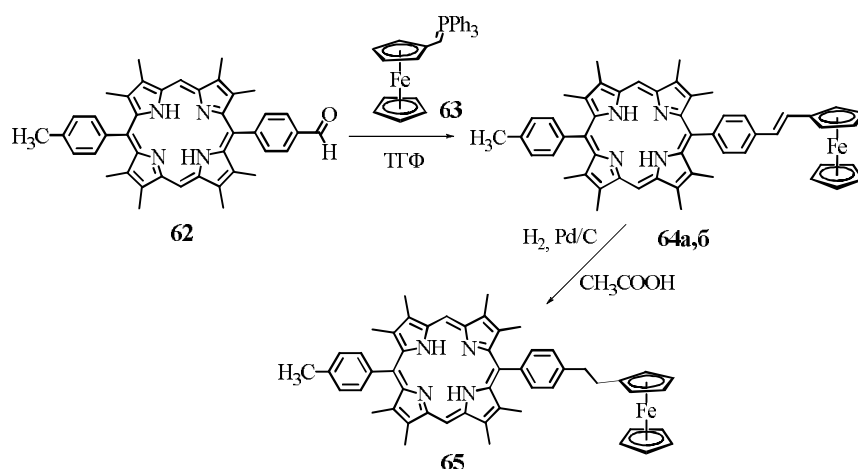


Схема 18 [46].

⁵ Dppf - 1,1'-Бис(дифенилфосфино)ферроцен

1.3. Связывание через несопряжённые спейсеры (функциональные группы)

Получить ферроценилпорфирин, содержащий несопряжённый спейсер между ферроценом и порфирином возможно также в реакциях, где в качестве исходных берут соединения ферроцена, содержащие функциональные группы, в частности хлорангидрид 1,1'-диферроценилкарбоновой кислоты **66**. Таким образом конденсацией 1,1'-бис (хлоркарбонил)ферроцена (**66**) с двумя эквивалентами 5-(*n*-гидроксифенил) – 10,15,20-трифенилпорфирина (**67**) был получен биспорфирин **68** (схема 19) [47].

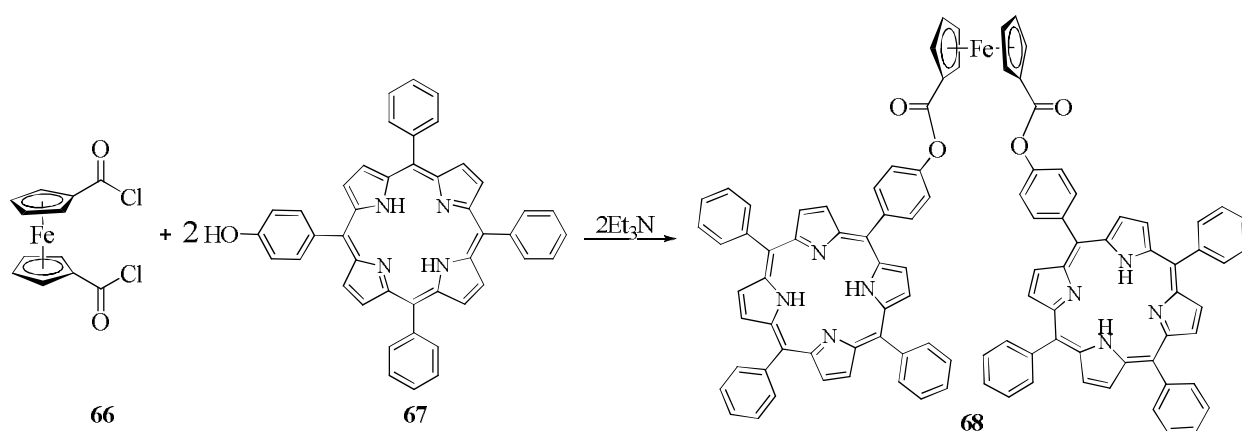


Схема 19 [47]⁶.

Эта концепция получила развитие в работах [48,49]. Ферроценсодержащий фрагмент использовали как соединительное звено, объединяющее два смежных *мезо*-положения порфиринового скелета (схема 20, стр. 24). Катализируемая кислотой конденсация пиррола с ферроценом и бис-бензальдегидом, связанными через хинон, позволяет получить следующие порфирины **71a-в** с выходами 21%, 10% и 4.2%, соответственно.

Полученные атропоизомеры бисферроценосвязанных порфиринов **71б** нельзя было выделить из рацемической смеси в индивидуальном виде.

В работе [50] авторы предлагают использовать $\alpha,\alpha,\alpha,\alpha$ -, $\alpha,\alpha,\alpha,\beta$ -, $\alpha,\alpha,\beta,\beta$ -, $\alpha,\beta,\alpha,\beta$ -атропоизомеры 5,10,15,20-тетракис(2-аминофенил)порфирина (**72**) в качестве исходных материалов для синтеза соответствующих ферроценсодержащих порфиринов **73a-г** (схема 21, стр. 24).

⁶ Et₃N – Триэтиламин

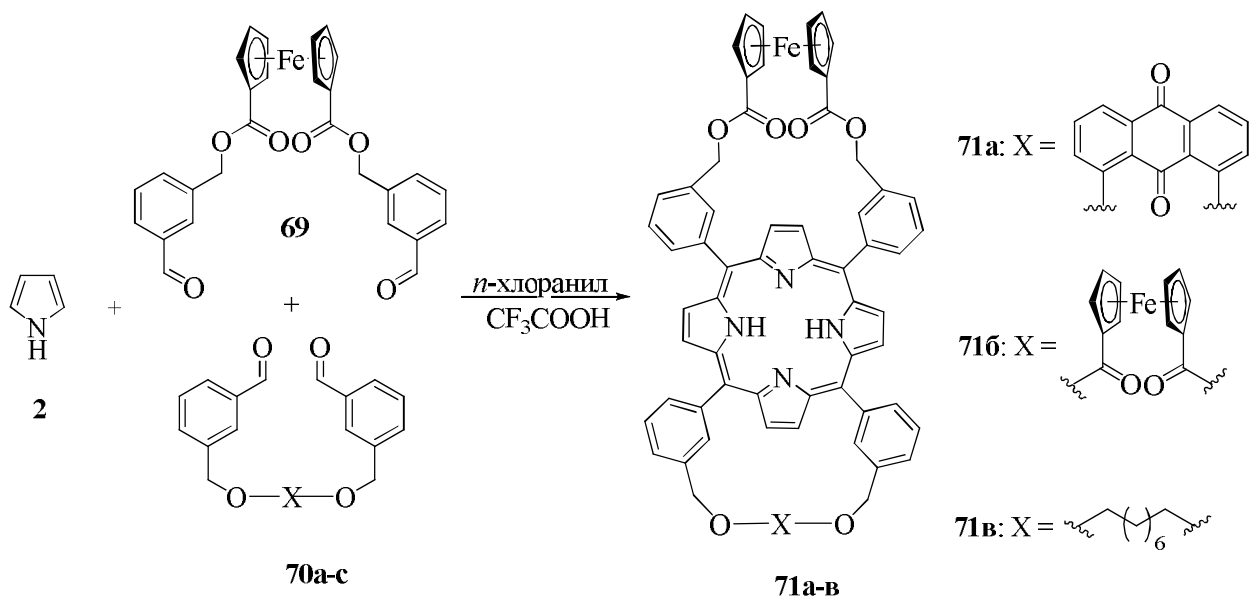


Схема 20 [48,49].

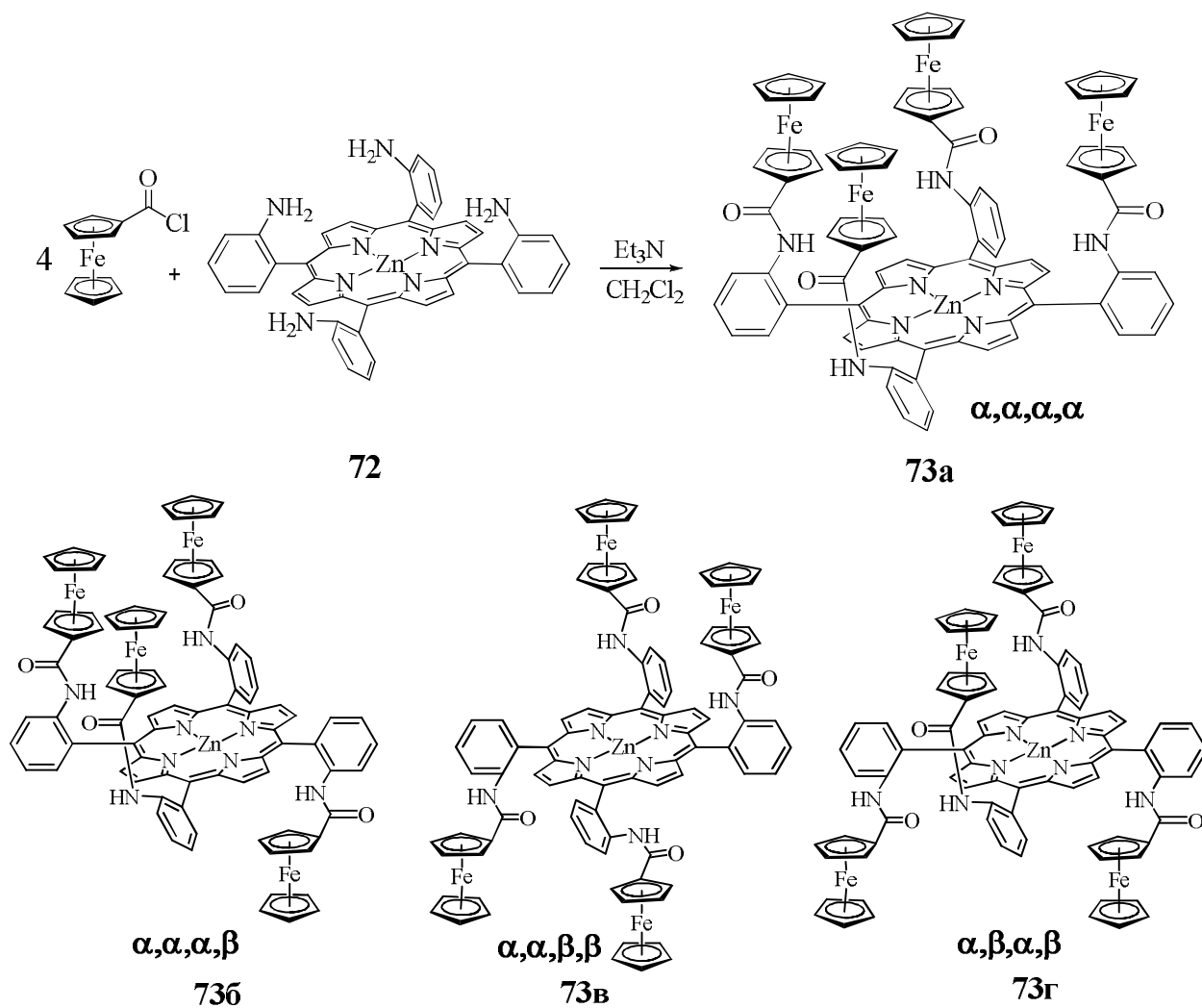


Схема 21 [50].

2. Соединения, в которых ферроцен связан с порфирином по β -пиррольному положению порфирина

Соединения, в которых ферроцен присоединен к порфирину по β -пиррольному положению, встречаются в литературе крайне редко, потому что функционализация β -положений пиррола затруднена из-за стерических препятствий. Тем не менее, синтезированы и изучены фото- и электрохимические свойства β - и β,β' -дизамещённых ферроценилпорфиринов [51 – 58].

β -Ферроценилпорфирины **76a,b** получены по реакции Виттига при взаимодействии формилферроцена **1** или 1,1'-диформилферроцена **1b** и соли фосфония H_2TPP **74** (схема 22) [51, 52]. Получены моно порфириноферроцены **75a,b** и бис- β -порфириноферроцен **76**, связанные через этиленовые мостики, при этом образуется смесь *цис-транс* изомеров.

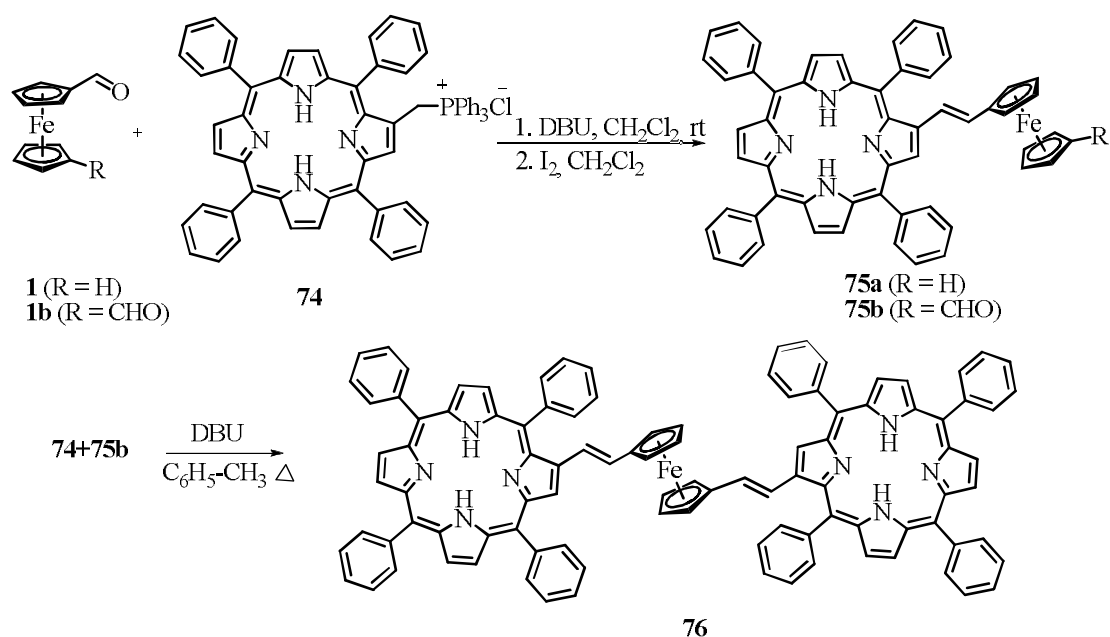


Схема 22 [51, 52]⁷.

β -Ферроценилпорфирины **80a-c** были получены с выходами 40–60% по реакции сочетания Соногаширы (схема 23, стр. 26) [54] при взаимодействии β -бромопорфирина **77** с этинилферроценом **38**, 4-ферреценилфенилацетиленом **78** и 3-ферроценилфенилацетиленом **79** при катализе $\text{Pd}(\text{dba})_2/\text{AsPh}_3$. Синтез

⁷ DBU - 1,8-Диазобисцикло[5.4.0]ундец-7-ен.

проводили в отсутствие солей меди, чтобы избежать побочных реакций гомосочетания алкинов и металлирования порфирина.

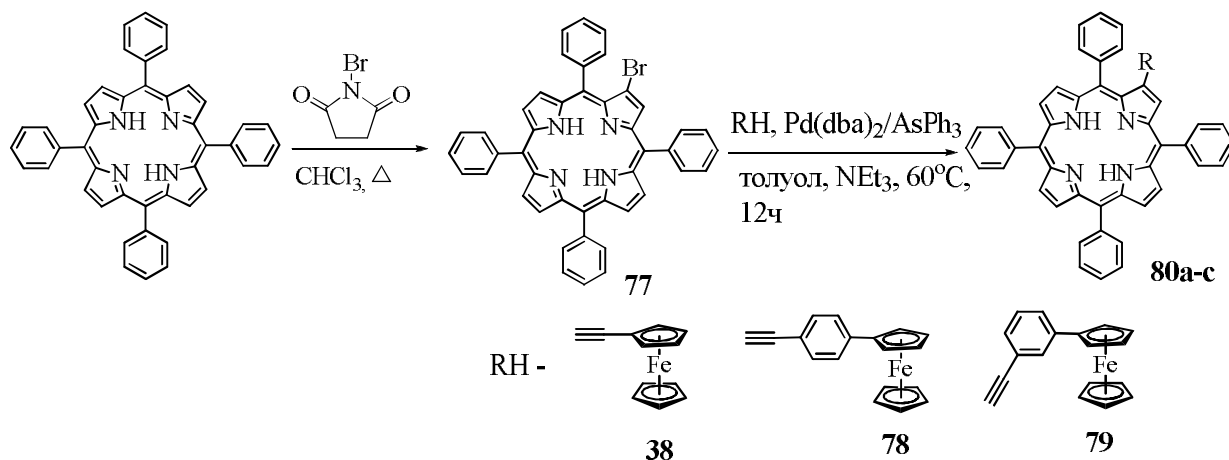


Схема 23 [54]⁸.

Необычные соединения были получены в работах [55,56], где описаны ферроценилметаллопорфирины, в которых цикlopentadiенильные кольца ферроцена встроены в порфирин по пиррольным положениям (схема 23), т.е. ферроцен «вшит» в структуры двух молекул порфирина. В этом комплексе происходит перекрывание π -систем ферроцена и порфирина, которое усиливает внутримолекулярное взаимодействие. Этого не происходит в случае ферроценильных заместителей в *мезо*-положениях порфирина, по мнению авторов, за счёт возникающих стерических препятствий (см. раздел 1).

Рассмотрим схему синтеза «вшитого» ферроценилпорфирина (схема 24, стр. 27). Сначала после нитрования и реакции [3+2] циклоприсоединения получали порфирин **81**, содержащий пятичленный карбоцикл. При его депротонировании диизопропиламидом лития и последующем добавлении безводного FeCl_2 получены димеры металлопорфиринов **82a-c** с выходами до 35%.

⁸ dba - Дибензилиденаценон

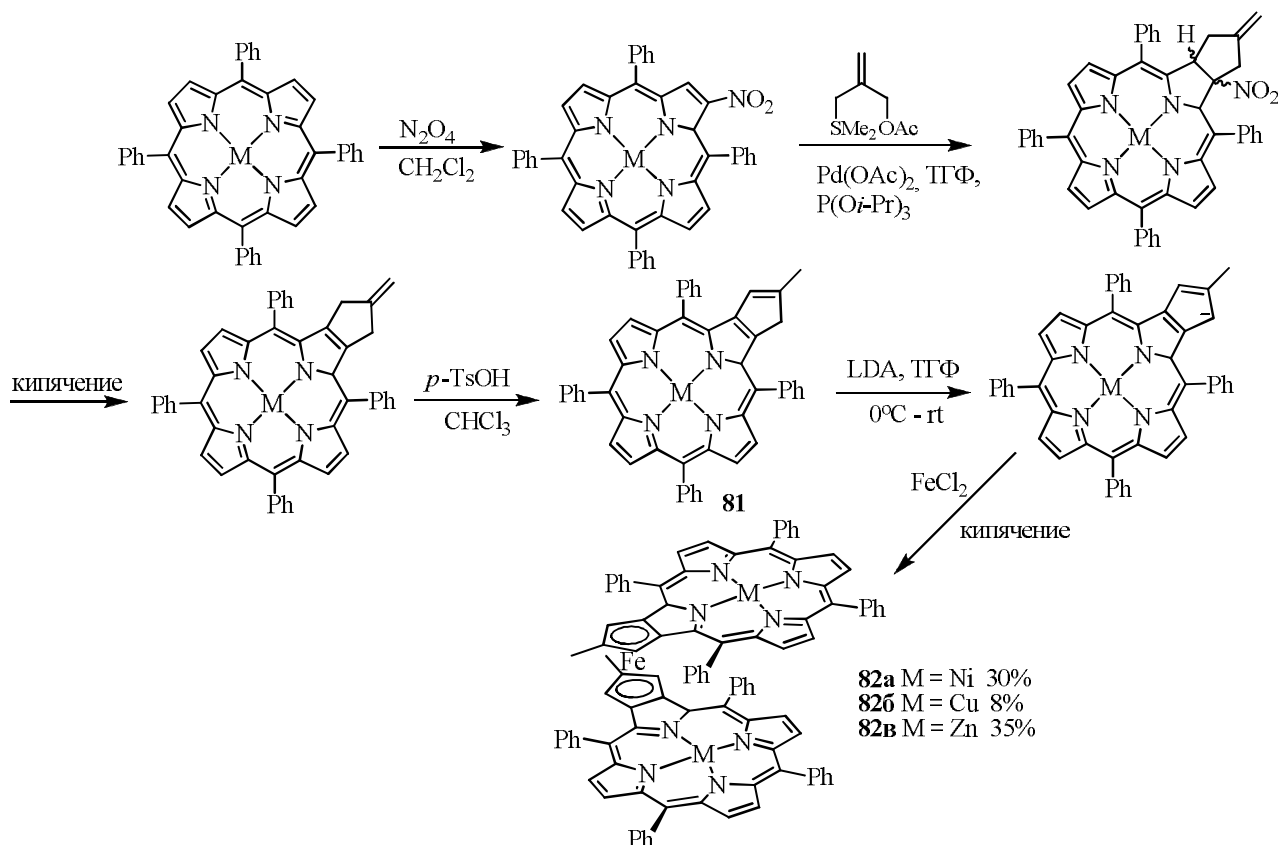


Схема 24 [55, 56]⁹.

На схеме 25 представлен синтез фeroценилпорфирина **85a** и фуллеренсодержащего комплекса **85b** [58]. В качестве исходных соединений брали эквимольные количества порфирина-тетраона **83** и фeroценилкарбальдегида **1** в присутствии ацетата аммония. Полученный дион **84** конденсировали с терефталевым альдегидом и ацетатом аммония. Соединение **85a** вводили в реакцию [3+2] диполярного циклоприсоединения с фуллереном C_{60} и *N*-метилглицином (саркозином), что приводило к образованию триады фeroцен-порфирин-фуллерен **85b** с выходом 73%. Подобным образом был синтезирован комплекс **86b** [57].

⁹ LDA – Диизопропиламид лития, Ts – тозилат (*пара*-толуолсульфонат) ион, $\text{CH}_3\text{C}_6\text{H}_4\text{SO}_2\text{O}^-$

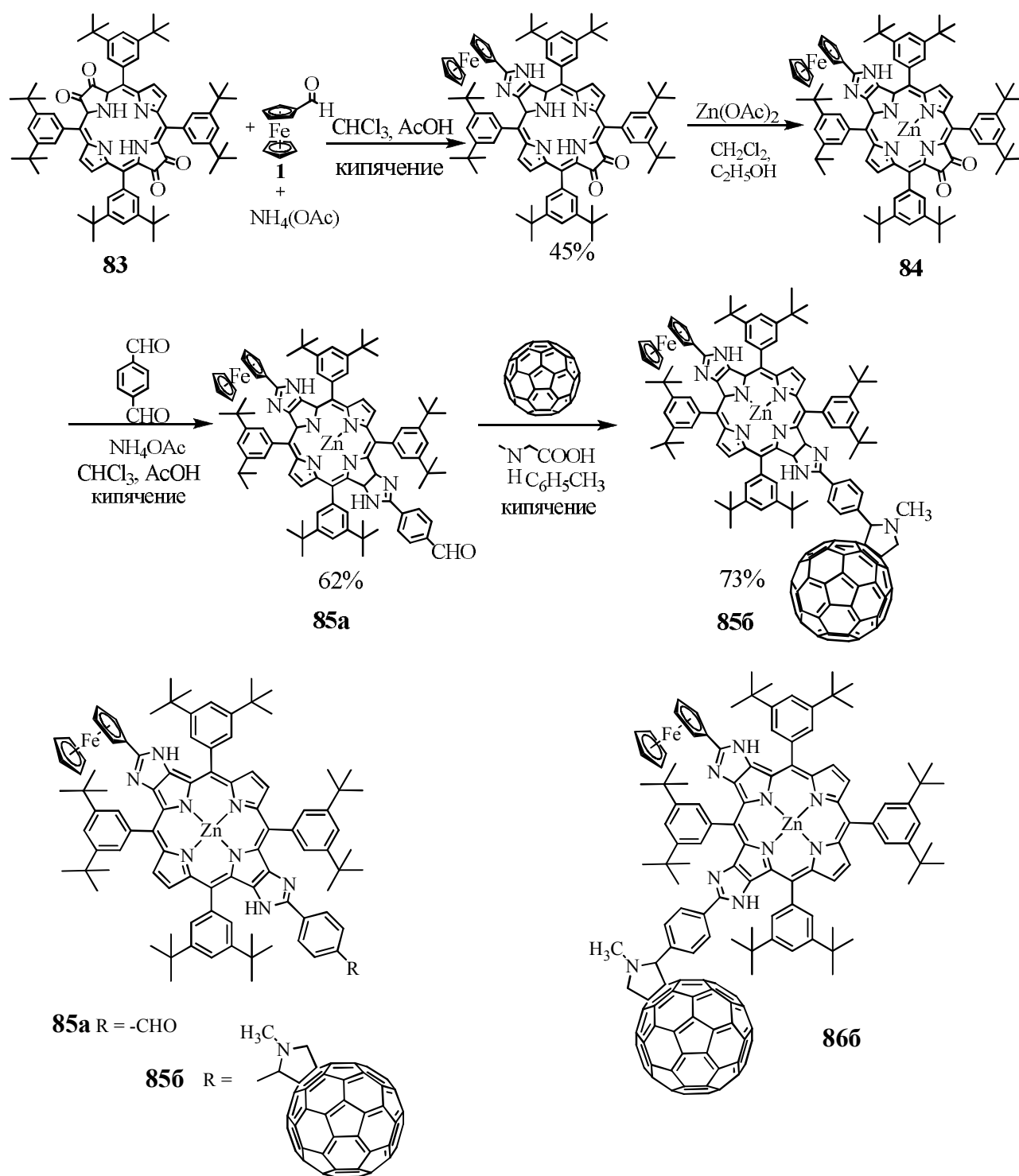


Схема 25 [58]

3. Ферроценсодержащие порфирины, в которых ферроцен аксиально связан с атомом металла порфирина

Способность металлопорфиринов координировать по атому металла лиганды, в частности, ферроцен, позволила получить ферроценилпорфирины на основе комплексов металлопорфиринов олова **87**, **88** [59,60] и германия **89** [61-64].

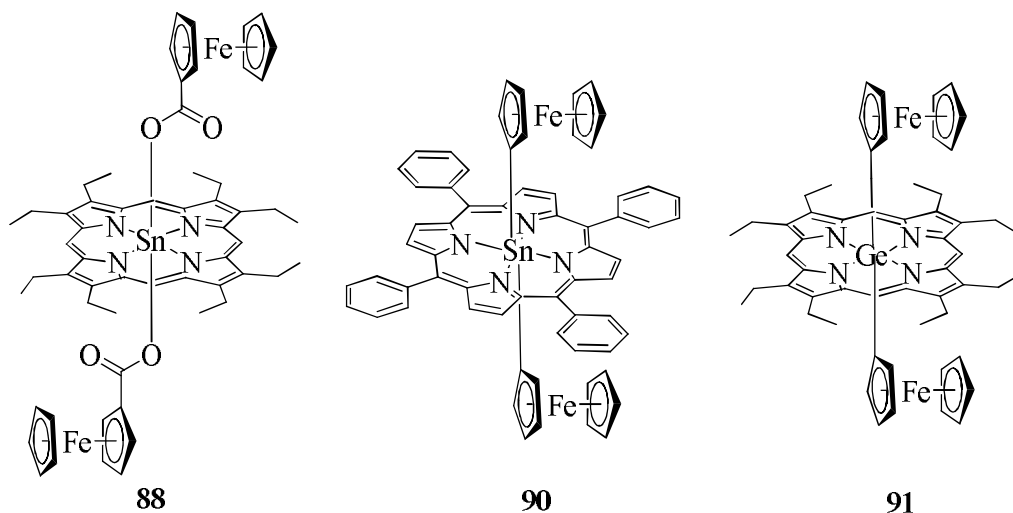


Рисунок 9 [51-64].

Комплексы порфиринов олова (IV) успешно применяют в катализе, биомедицине и синтезе наноматериалов, изучается их роль в создании фотоэлектрических молекулярных устройств [59, 60]. Комплекс олова(IV) **88**, содержащий в качестве заместителей 2 остатка ферроценилкарбоновой кислоты, получали по реакции *транс*-дигидроксо(5,10,15,20-тетрафенилпорфиринато) олова(IV) (**87**) с 2 эквивалентами ферроценилкарбоновой кислоты (схема 26) в метиленхлориде при комнатной температуре [59]. Выход продукта составил 66%. Продукт очищали перекристаллизацией из смеси $\text{CH}_3\text{CN}/\text{CH}_2\text{Cl}_2$. Структуру соединения установили методом РСА.

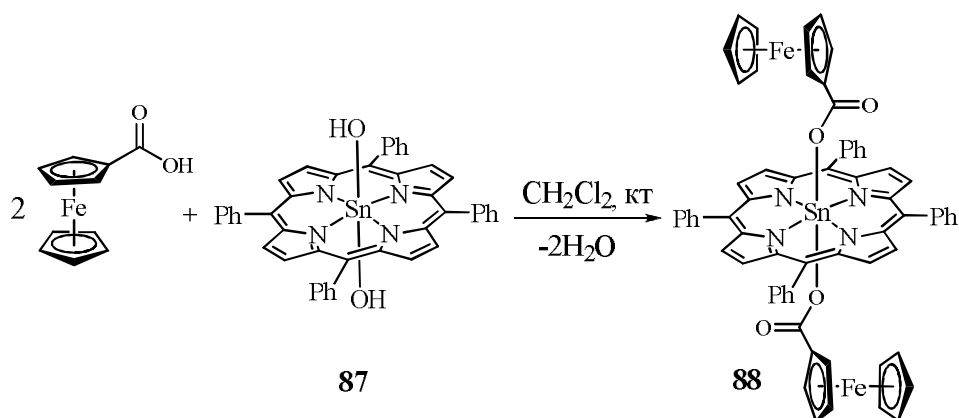


Схема 26. [59]¹⁰.

¹⁰ КТ – комнатная температура

Комплекс олова **90** получали при низкой температуре взаимодействием ферроцениллития с тетрафенилпорфирин оловодихлоридом **89** (схема 27) [60]. При этом аксиальные хлорные лиганды замещались на ферроцен.

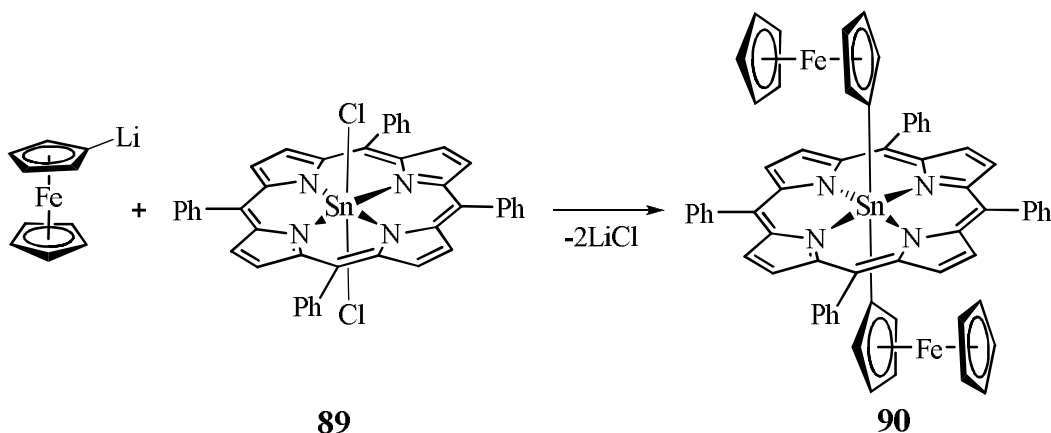


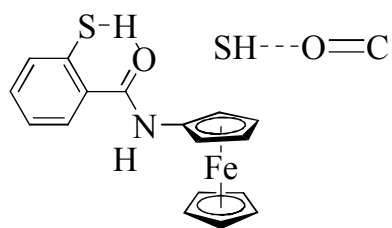
Схема 27 [60].

Полученное соединение стабильно как в твёрдом состоянии, так и в нейтральных растворах [60].

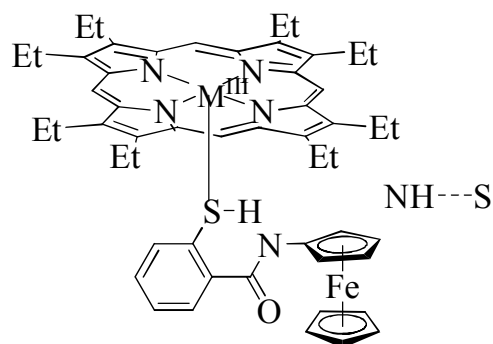
В работе [61] авторы предлагали ввести *N*-алкилкарбамоильную группы в тиобензол. Это привело к образованию двух типов водородных связей: $\text{SH}\cdots\text{O}=\text{C}$ и $\text{NH}\cdots\text{S}$, как показано на рисунке 10.

Продукты **93a,b** и **95a,b** получали взаимодействием соответствующего металлопорфирина и ферроценилбензтиола **92** или **94**, соответственно, в толуоле или дихлорметане (в случае **93b**). Реакционную массу перемешивали в течение 1 часа при комнатной температуре. Растворитель отгоняли в вакууме. Комплексы галлия **93b** и **95b** были перекристаллизованы из смесей растворителей толуол \ ацетонитрил и ТГФ/толуол [61].

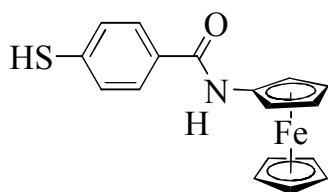
В ферроценсодержащем тиопроизводном **92** карбонильная группа образует $\text{SH}\cdots\text{O}=\text{C}$ водородную связь. Когда группа SH в соединениях **93a,b** депротонируется, амидный фрагмент поворачивается вокруг фенилкарбонильной связи, и образуется водородная связь $\text{NH}\cdots\text{S}$ (рис. 10, стр. 31), это было подтверждено методом ИК спектроскопии. Соединения **95a,b**, напротив, не способны образовать внутримолекулярные водородные связи.



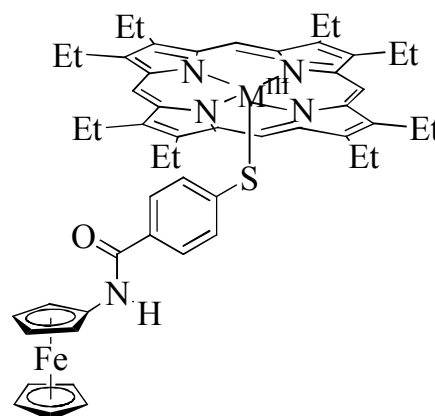
92



$M^{III} = Fe^{III}$ (93a),
 Ga^{III} (93b)



94



$M^{III} = Fe^{III}$ (95a),
 Ga^{III} (95b)

Рисунок 10.

4. Применение ферроценосодержащих порфиринов

Ферроценосодержащие порфирины перспективные молекулы для различного применения в науке и технике. Как ферроцен, так и порфириновый фрагмент обладают интересными электрохимическими свойствами, и способны обратимо окисляться и восстанавливаться [62].

Сотрудникам Токийского университета [63] удалось смоделировать молекулярный механизм на основе ферроценосодержащего порфирина, который приводится в движение светом. Это открытие может помочь в будущем создавать сложные молекулярные машины, которые, возможно, будут работать на световой энергии. Эта молекулярная машину имитирует работу двигателя внутреннего сгорания автомобиля. В работе двух молекул используется принцип работы кривошипно-шатунного механизма совместно с поршнем. Основу

двигателя составляет молекула ферроцена, два цинковых комплекса порфирина и остаток азобензола который связывает ферроцен с порфиринами.

При ультрафиолетовом облучении азобензол изменяет форму на *цис*-изомер — это эффект так называемой фотоизомерии, когда фотоны вызывают обратимое изменение структуры молекулы (рис. 11) [63].

В результате две «педали» изменяют свое положение в пространстве. При освещении молекулы обычным светом, «педали» возвращаются в прежнее положение. На «педалях» ученые установили специальные присоединительные места для адгезии с другой молекулой, которая выступает в качестве ротора. Как только педали начинают двигаться, молекула-ротор тоже приходит в движение.

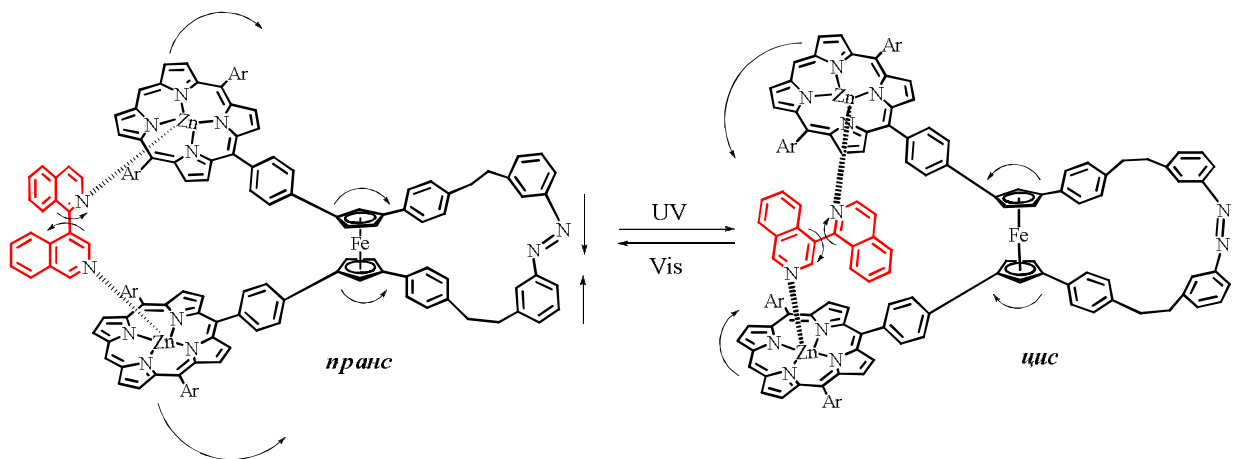


Рисунок 11. Движение молекулярной «педали» при облучении светом [63].¹¹

Ниже представлено 3D изображение молекулярного мотора на основе ферроценилпорфиринов (рис. 12). Следует отметить, что движение в наномоторе передается не через ковалентную химическую связь.

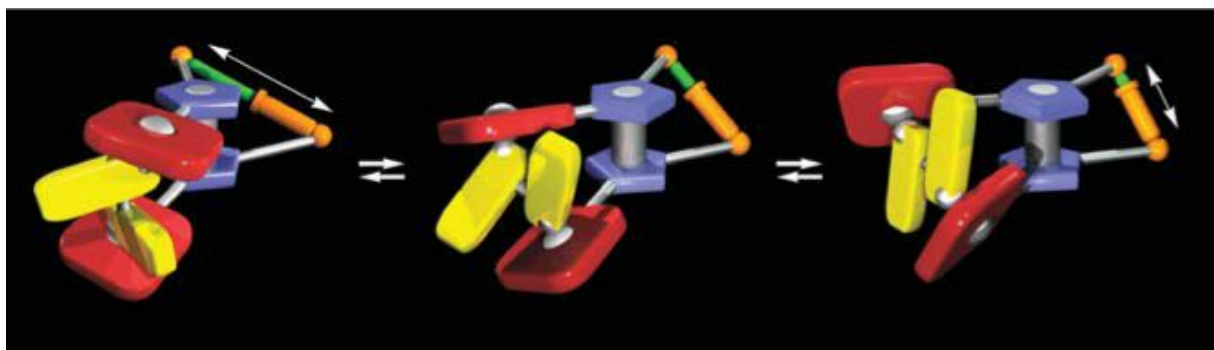


Рисунок 12. 3D изображение молекулярного мотора на основе ферроценилпорфиринов.

¹¹ UV – УФ. Vis – видимая область

Другое применение ферроценилпорфиринов – их использование в качестве молекулярных сенсоров или хемосенсоров. При этом сенсор взаимодействует с анализируемым веществом, в результате чего происходит изменение в молекуле – сенсоре, которое фиксируется физико-химическими методами. «Молекулярное распознавание», то есть взаимодействие анализируемых частиц с сенсором, представляет собой специфическое взаимодействие двух и более молекул посредством нековалентных или водородных связей, координации с металлом, гидрофобных взаимодействий, Ван-дер-Ваальсовых и π - π взаимодействий, электростатического или электромагнитного эффекта. Например, в работах [53,64] представлен цинковый комплекс порфирина, содержащий в качестве заместителя ферроцениламмонийную соль. Этот комплекс создан для распознавания анионов за счёт электростатического и нуклеофильного взаимодействий (рис. 13).

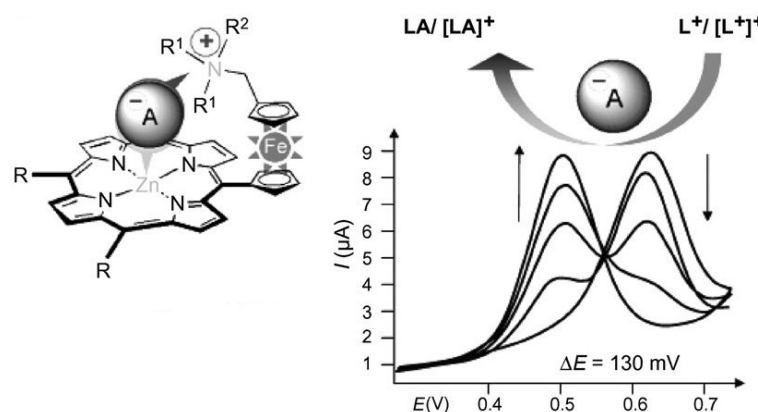


Рисунок 13. Ферроценсодержащий порфирин для молекулярного распознавания анионов [53,64].

Искусственный фотосинтез – химический процесс, который повторяет фотосинтез, происходящий в природе, когда под действием солнечного света, вода и диоксид углерода превращаются в углеводороды и кислород. Для имитации природного фотосинтеза применяют соединения типа ферроцен-(порфирин)_n –фуллерен [65 – 68]. Как правило, это триады, тетрады или пентады (рис. 14).

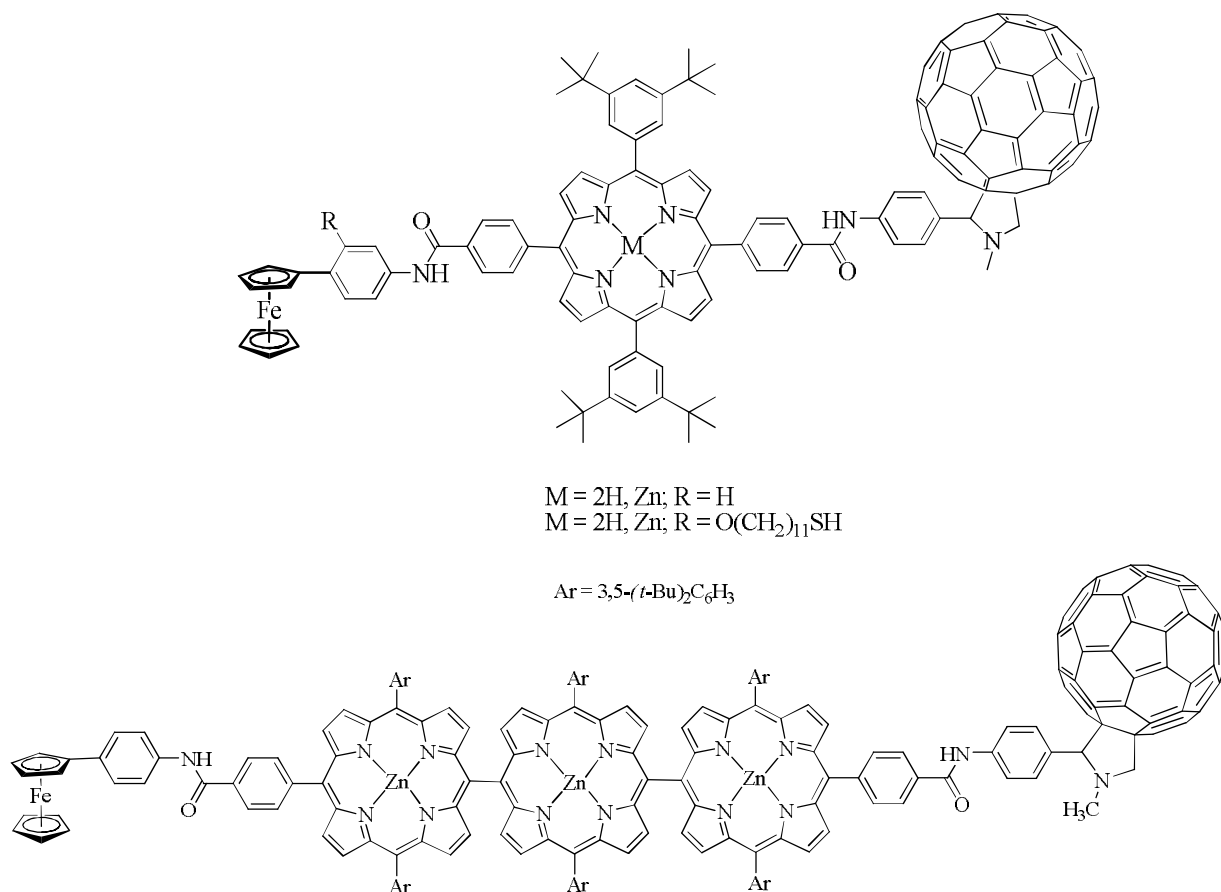


Рисунок 14.

На рисунке 15 продемонстрирован внутримолекулярный перенос электрона при облучении светом. При облучении порфирина переходит в возбужденное состояние и его электрон переходит к фуллерену. Ферроцен является донором электронов и таким образом его донированный электрон компенсирует электрон, который «выбито» из порфирина под действием света.

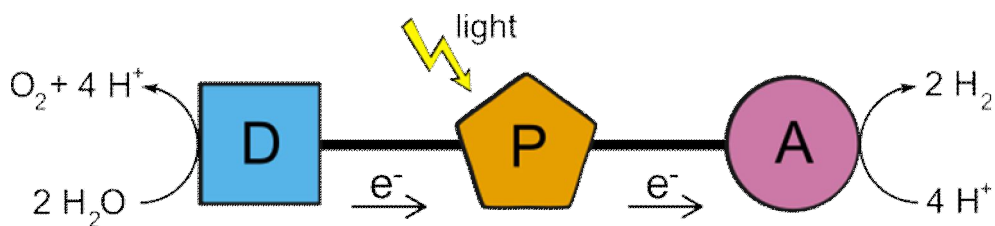


Рисунок 15. Перемещение электрона при искусственном фотосинтезе [69].

ГЛАВА 2. ОБСУЖДЕНИЕ РЕЗУЛЬТАТОВ

Особенности строения ферроцена, его ароматические свойства и реакционная способность позволяют получать широкий спектр различных производных. Основой для использования в медицинских целях производных ферроцена послужил целый комплекс уникальных свойств ферроценового ядра: устойчивость в биологических средах; липофильность, способствующая лёгкому проникновению через клеточные мембраны; ароматический характер и небольшие размеры, аналогичные ароматическим углеводородам. Кроме того, у ферроцена идеальные электрохимические свойства: высокая скорость электронного переноса, низкий редокс-потенциал (порядка +0.4 В) и высокая химическая стабильность окисленной (феррициний) и восстановленной (ферроцен) форм, что способствует не только мембранотропности, но и транспорту в цитоплазме клетки.

Известно, что производные ферроцена, содержащие в своей структуре гетероциклический фрагмент эффективны по отношению к грибковым и бактериальным инфекциям, малярии [70–73], а также проявляют противоопухолевую активность [74–78]. Ещё одним из важных свойств соединений, содержащих в своём составе ферроценовый фрагмент – понижение токсического действия на организм при сохранении целевых свойств препаратов. (Это эмпирически установленный для ряда соединений факт).

Производные порфиринов в настоящее время эффективно используются в фотодинамической терапии (ФДТ) [79-82]. ФДТ – метод лечения онкологических заболеваний, некоторых заболеваний кожи или инфекционных заболеваний, основанный на применении светочувствительных веществ — фотосенсибилизаторов и видимого света определённой длины волны. Порфирины также тестируются на выявление активности под действием ультразвукового излучения для такого перспективного и селективного метода, как сонодинамическая терапия (СДТ) [83-85]. Неоспоримым преимуществом

метода СДТ по сравнению с ФДТ, является возможность воздействия на опухоли, расположенные глубоко в тканях и органах.

Из обзора литературы известны соединения, в которых ферроценсодержащий фрагмент связан через сопряжённые или насыщенные спейсеры по β - атому пиррола в порфирине или σ -связан с центральным атомом металла, внедрённым в порфириновый цикл. В данной работе представлен подход к синтезу ферроценсодержащих порфиринов, позволяющий работать независимо с двумя составляющими компонентами молекулы ферроценопорфирина – отдельно с ферроценилгетеро-циклическими соединениями и отдельно с производными порфирина.

В данной работе мы синтезировали соединения, в которых порфирин связан с ферроценом через гетероциклический фрагмент. При этом получили отдельно ферроценилгетероциклы и отдельно – производные порфирина для того, чтобы затем объединить их в одну молекулу. Такой подход позволил работать независимо с двумя составляющими компонентами молекулы ферроценилпорфирина. Варьирование расположения электроно-донорных и электроно-акцепторных заместителей при гетероцикле и относительно самого ферроцена даёт возможность синтезировать ферроценилгетероциклические порфирины с различным типом связывания «ферроцен-гетероцикл».

5,10,15,20-Тетрафенилпорфирин **1** был синтезирован в качестве исходного соединения конденсацией пиррола и бензальдегида в пропионовой кислоте [86] (схема 1, стр. 37) при окислении кислородом воздуха. В качестве кислотных растворителей для этой реакции в основном применяют уксусную, пропионовую кислоты или смешанные растворители: пиридин – уксусная кислота, бензол – хлоруксусная кислота и некоторые другие. Выбор пропионовой кислоты обусловлен выпадением в ней осадка целевого тетрафенилпорфирина, чего не происходит при проведении реакции в уксусной кислоте [86, 87]. После охлаждения и выдерживания реакционной массы в течение 48 ч, порфирин **1** отфильтровывали. Для очистки от побочных продуктов, осадок промывали горячей водой и метанолом. Выход ТФП составил 18.5%. Его последующая

модификация в 5-(*n*-аминофенил)-10,15,20-трифенилпорфирин **3** [88, 89] позволяет использовать свободную аминогруппу для превращения первичного амина в новые типы порфиринасодержащих соединений.

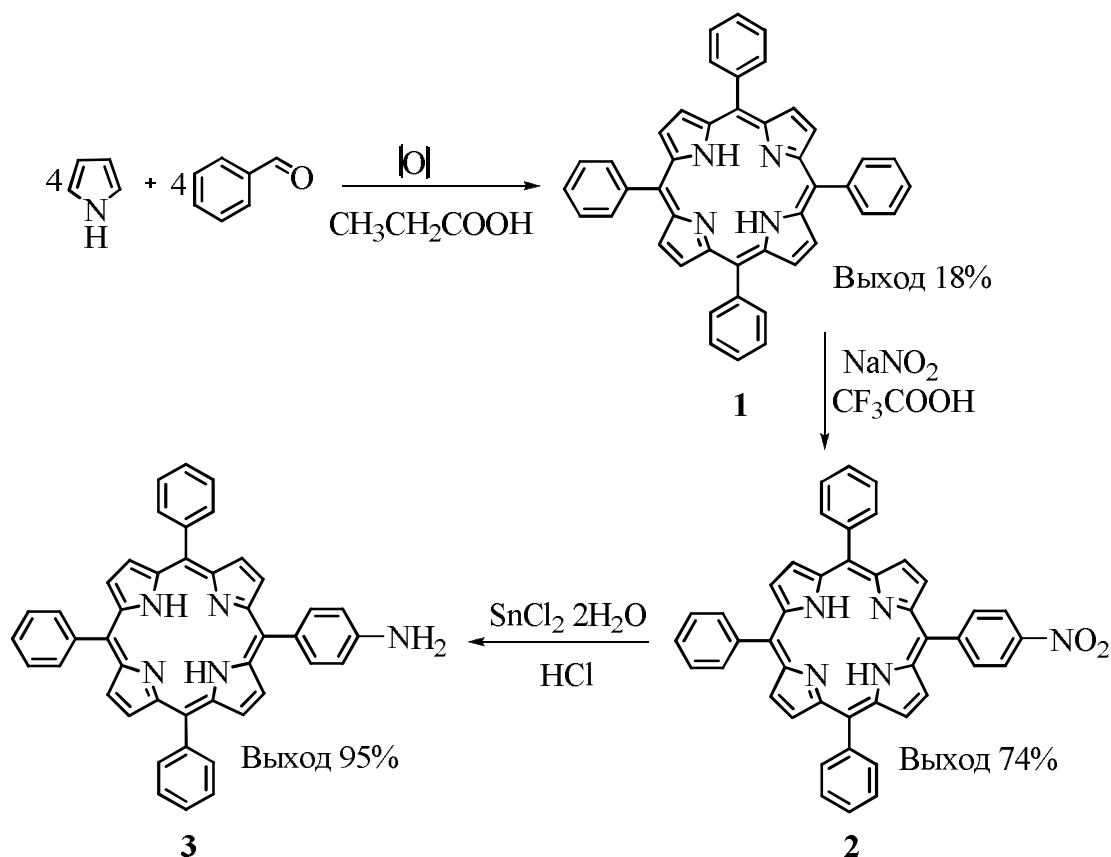


Схема 1.¹²

1. Синтез пирозолферроценов со связью C-C

1-Арил-3-ферроценил-4-формилпиразолы **7a,b** получены в две стадии. Реакцией ацетилферроцена **4** с арилгидразинами **5a,b** получены арилгидразоны ацетилферроцена **6a,b**, которые вводили в реакцию с комплексом Вильсмейера (схема 2) [90,91]. Следует отметить, что образующиеся на промежуточной стадии гидразоны **6a,b** являются нестабильными соединениями, и поэтому они были сразу без выделения введены в реакцию циклизации.

¹² Здесь и далее нумерация отличается от нумерации в литературном обзоре

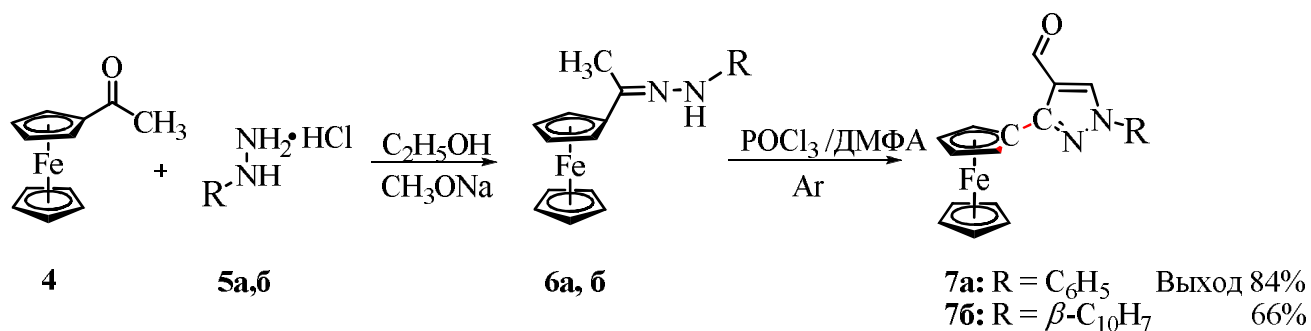


Схема 2.

Структура 1-(β-нафтил)-3-ферроценилпиразол-4-карбальдегида **7б** установлена методом рентгеноструктурного анализа (РСА) (см. главу 6, стр. 66). В кристаллическом состоянии цикlopentadiенильные кольца ферроценового ядра находятся в заслонённой конформации.

Для синтеза изомерных альдегидов [92] в качестве исходных реагентов были выбраны сложные эфиры пиразолкарбоновых кислот.

Ферроценоилпировиноградный эфир **9** был получен конденсацией ацетилферроцена **4** с диэтилоксалатом **8**. В качестве основания использовали *трет*-бутилат калия в бензоле (схема 3). Выбор растворителя обусловлен тем, что в бензоле калиевая соль ферроценоилпировиноградного эфира нерастворима и выпадает в осадок, что облегчает выделение продукта реакции.

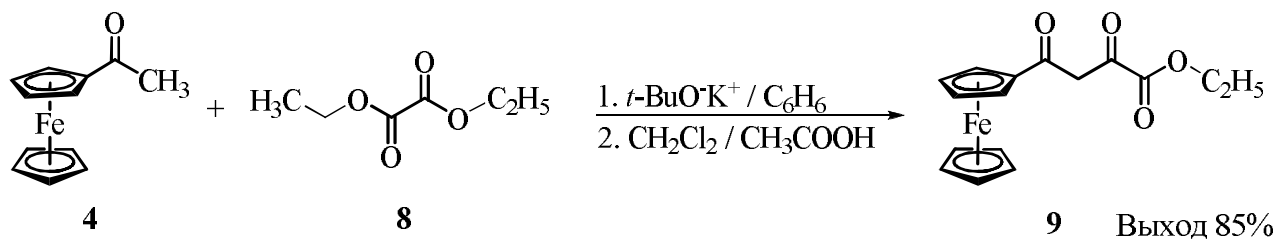
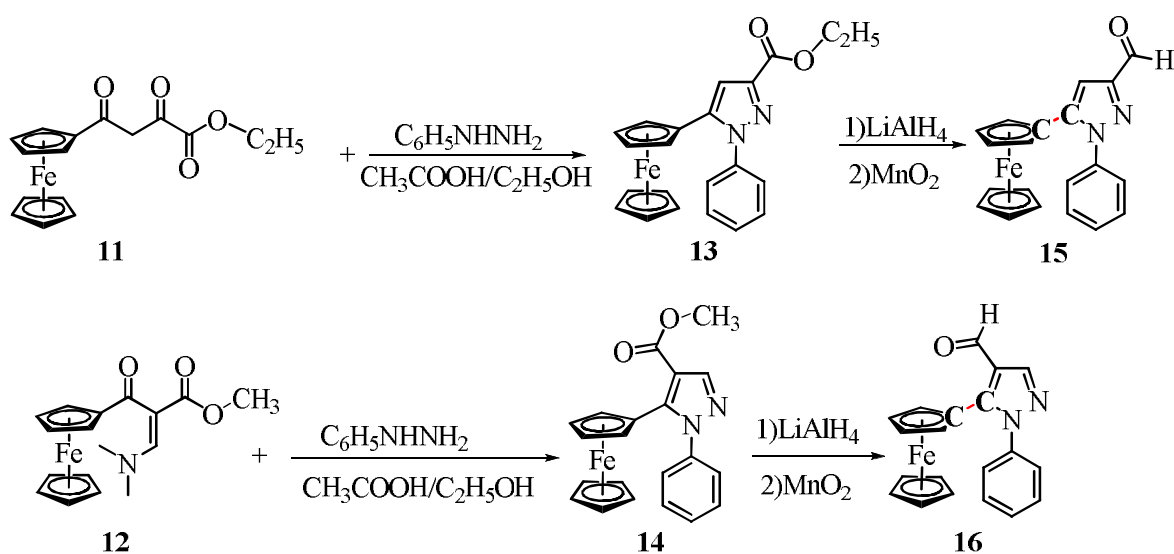
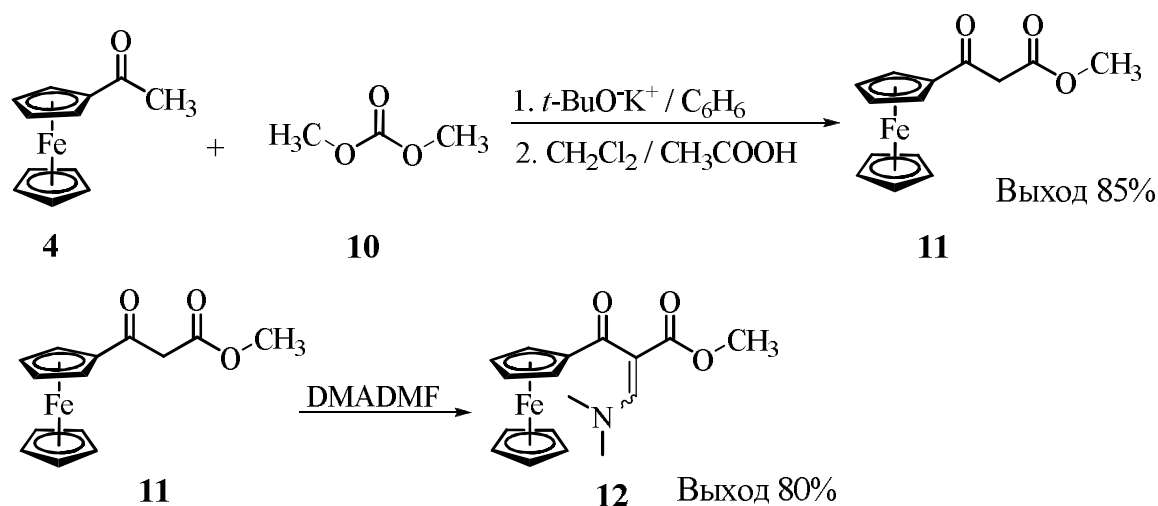


Схема 3.

Ферроценоилуксусный эфир **11** получали по схожей методике. Его формилирование диметилацеталем ДМФА приводит к образованию соответствующего эфира **12** с выходом 80% (схема 4).



Сложные эфиры **11** и **12** были введены в реакцию с фенилгидразином в этаноле при катализе уксусной кислотой (схема 5) [92]. Необходимо отметить, что при циклизации с гидразинами образуется только один продукт, т.е. реакция циклизации проходит региоселективно. Эфиры ферроценилпиразолкарбоновых кислот **13**, **14** были трансформированы в соответствующие альдегиды **15**, **16** в две стадии (схема 5) [92].

Таким образом, были получены ферроценилфенилпиразолы **7a,б**, **15**, **16**, в которых ферроцен связан с пиразолом по связи C-C. Полученные соединения являются изомерами с различным расположением формильной группы и арильного заместителя относительно ферроценового ядра.

В масс-спектрах, полученных методом электронной ионизации (энергия ионизирующих электронов 70 эВ, температура ионизационной камеры 250°C), фeroценилпиразолов присутствуют пики молекулярных ионов $[M]^+$ интенсивностью до 100%. Их распад происходит по нескольким направлениям. Общим и характерным для всех производных ферроцена является процесс разрыва связей металл-лиганд с отщеплением замещённого и незамещённого цикlopентадиенильного лигандов с последующим распадом вплоть до образования свободного железа (рис.1).

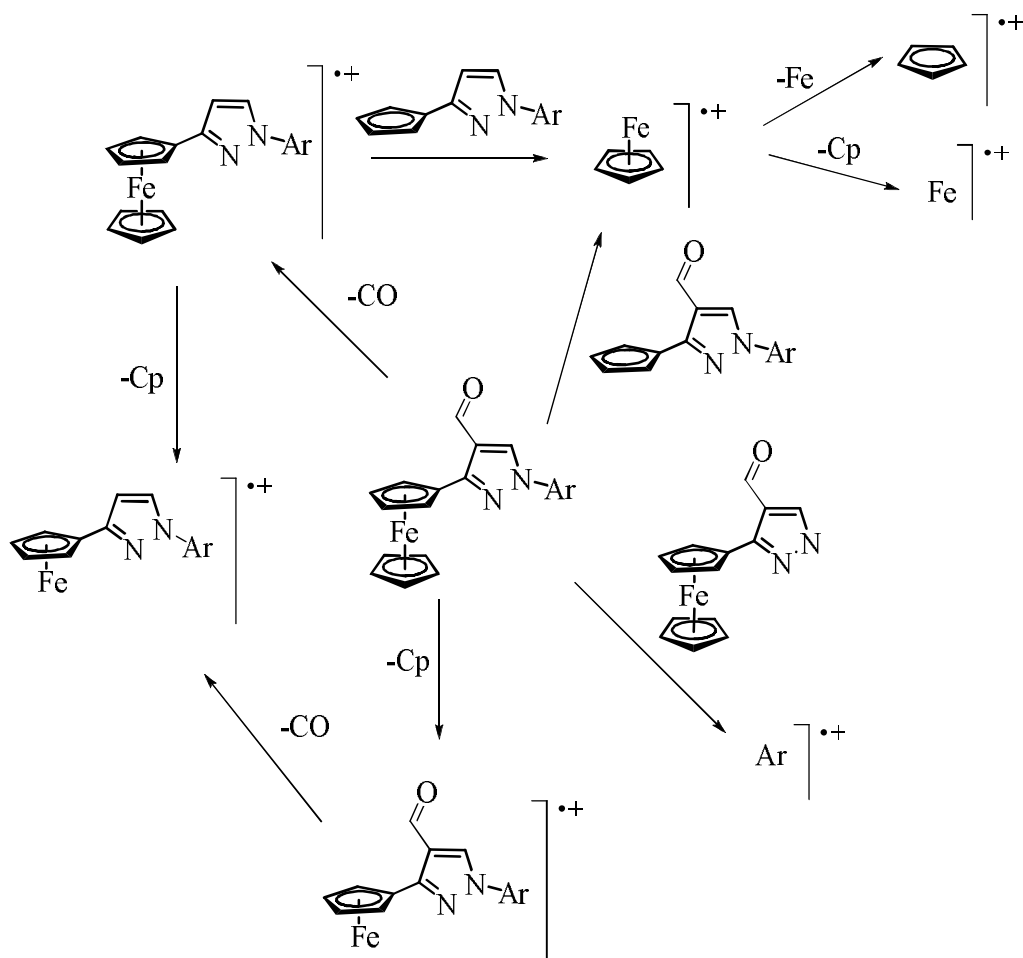


Рисунок.1

Фрагментация под действием электронного удара показана на примере 1-арил-3-ферроценил-4-пиразолкарбальдегида. Сначала происходит элиминировании молекулы CO с образованием фрагментного иона $[M-CO]^+$, который претерпевает дальнейшую фрагментацию с образованием ионов вплоть до свободного катиона железа. Другим направлением фрагментации молекулярного иона является отщепление незамещённого

циклопентадиенильного лиганда (Ср) $[M-Cp]^+$. Фрагментный ион $[M-CO-Cp]^+$ может образовываться двумя путями: отщепление СО и элиминирование циклопентадиенильного кольца, или наоборот, когда отщепление карбонильной группы происходит после элиминирования Ср лиганда.

1.1. Восстановительное аминирование ферроценилпиразолкарбальдегидов

Для синтеза ферроценилгетероциклических порфиринов была исследована реакция восстановительного аминирования ТФП **3** с соответствующими формильными гетероциклическими производными ферроцена. Чтобы подобрать оптимальные условия, была проведена модельная реакция взаимодействия ферроценилформилпиразолов **7 а,б, 15, 16** с *пара*-хлоранилином **17** [90].

Как было показано, наилучшие выходы были достигнуты при кипячении реакционной массы в 1,2-дихлорэтано, и использовании в качестве восстановителя триацетоксиборогидрида натрия. Были получены ферроценовые производные **18а-г** хлоранилина с выходами до 63% (схема 6).

Однако при взаимодействии ферроцениларилформилпиразолов **7а,б, 15, 16** с аминотетрафенилпорфирином продукты восстановительного аминирования были получены только в случае производного 1-фенил-5-ферроценил-3-пиразолкарбальдегида **15** (схема 7) [93, 94]. Варьирование условий реакции для других изомерных альдегидов не приводит к получению целевых продуктов. По-видимому, это связано со стерическими затруднениями, вызванными не только аминокомпонентой, но и близостью к карбонильной группе ферроценового заместителя.

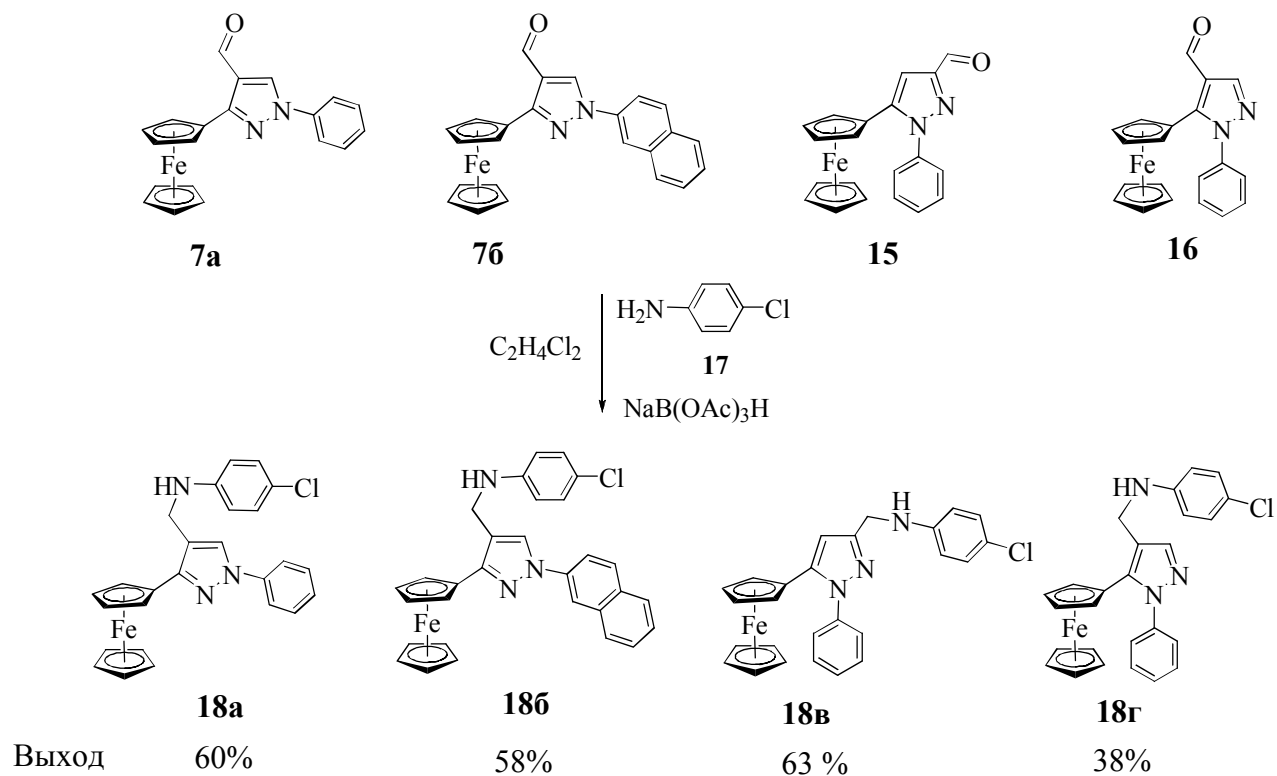


Схема 6.

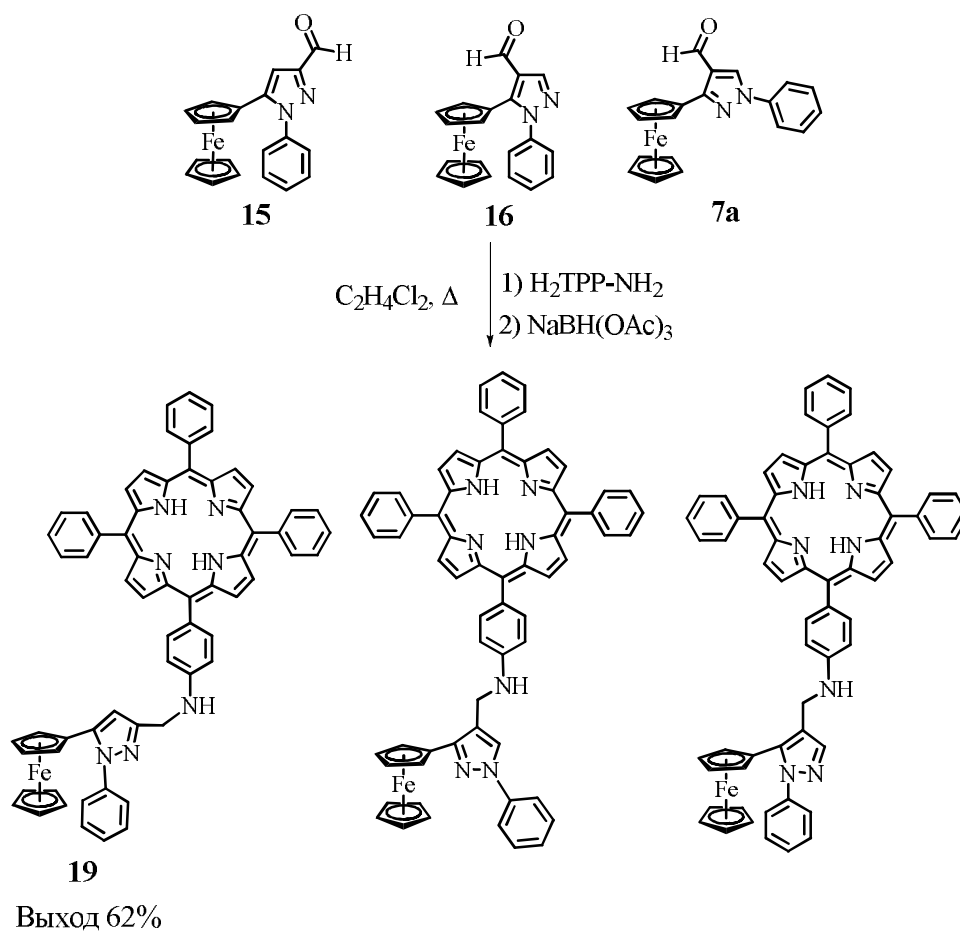


Схема 7.

Действительно, при проведении реакции с рядом ферроценилазол альдегидов **20а-ж**, где ферроцен максимально удалён от формильной группы, получены продукты **21а-ж** реакции восстановительного аминирования аминотетрафенилпорфирина с выходами до 65% (схема 8) [94].

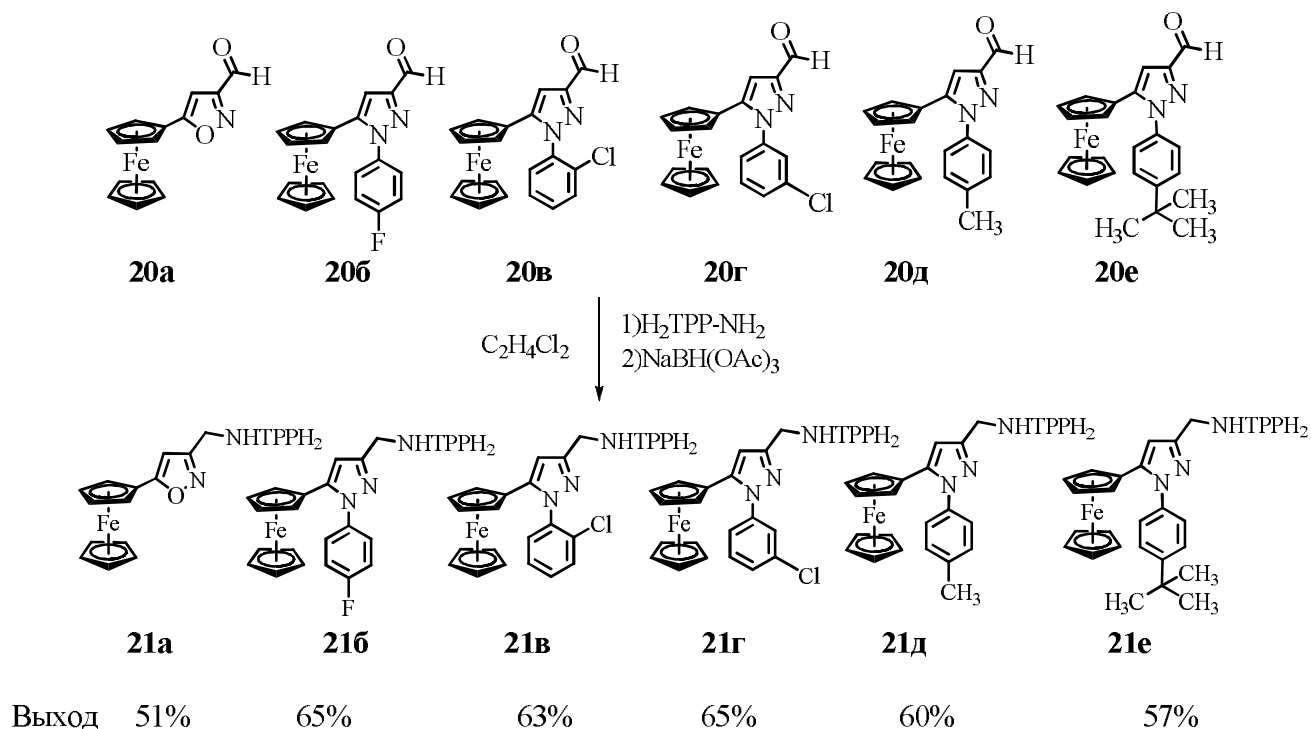


Схема 8.

Из-за плохой летучести ферроценилазолпорфиринов масс-спектры ферроценилпорфиринов регистрировались методом ионизации электрораспылением. Для 3-(5-(*para*-аминофенил)-10,15,20-трифенилпорфирин)-5-ферроценил-1-фенилпиразола **19** был получен масс-спектр высокого разрешения (рис.2, стр.9). В спектре присутствует пик молекулярного иона $969.3151 [\text{M}]^+$, пик $[2\text{M}+\text{H}]^+$, который отвечает структуре, где водород, координирован между двумя циклами порфирина. В спектре также присутствуют пики $[\text{M}+\text{K}]^+$ и $[\text{M}+\text{Na}]^+$.

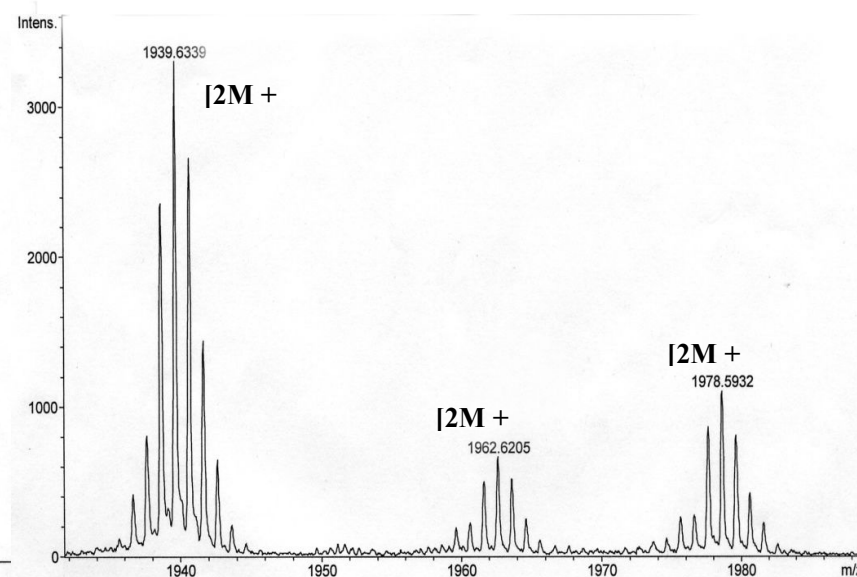
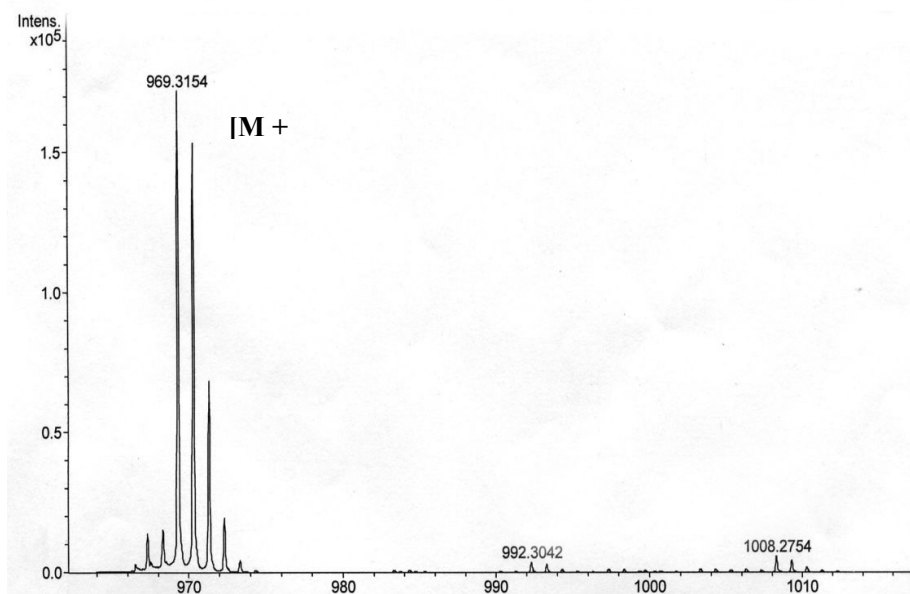
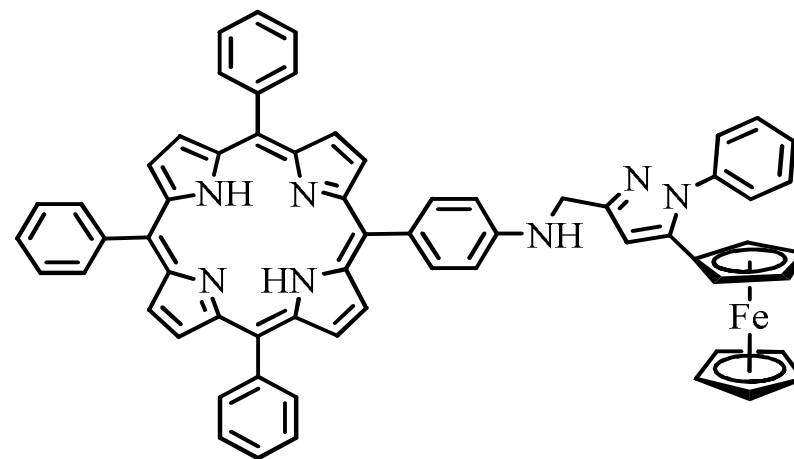
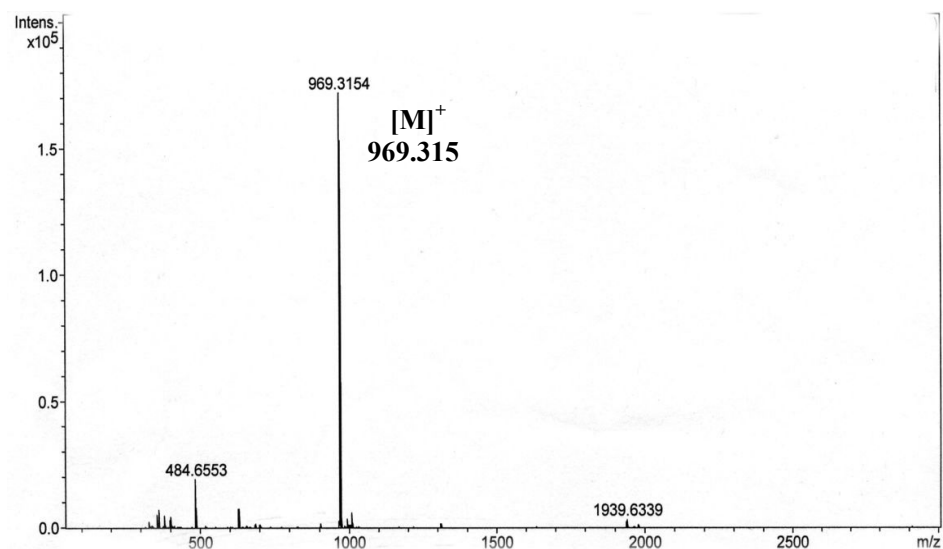


Рисунок 2. Масс-спектр высокого разрешения 3-(5-(*пара*-аминофенил)-10,15,20-трифенилпорфирин)-5-ферроценил-1-фенилпиразола **19**

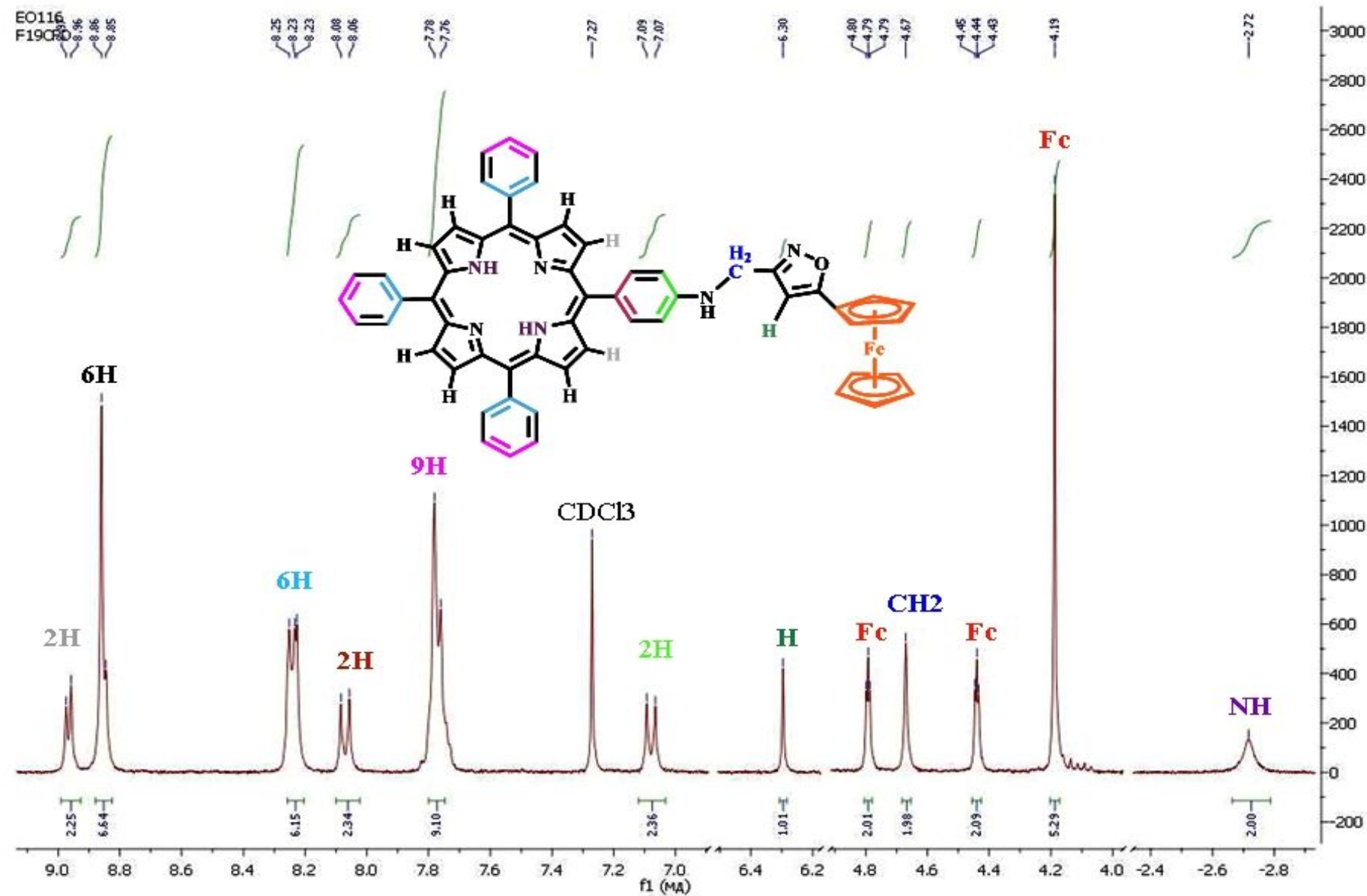


Рисунок 3. Спектр ^1H -ЯМР 3-(5-(*para*-аминофенил)-10,15,20-трифенилпорфирин)-5-ферроценил-1-изоксазола **21a**

Для ^1H -ЯМР спектров порфиринов и их производных характерным является расположение в области сильного поля (-4 – -1 мд) сигналов внутренних протонов. На рисунке 3 представлен ^1H -ЯМР спектр 3-(5-(*para*-аминофенил)-10,15,20-трифенилпорфирин)-5-ферроценил-1-изоксазола **21a**. На спектре присутствуют сигнал внутренних протонов порфиринового ядра в области -2.72 м.д., сигналы протонов ферроцена незамещённого и замещённого цикlopентадиенильных колец в области 4.19 – 4.80 м.д., а также сигналы протонов порфиринового остатка в области слабого поля.

Для подтверждения предположения о том, что именно стерический фактор, вызванный близостью ферроцена, затрудняет протекание реакции восстановительного аминирования, нами синтезированы дифенилформилпиразолы **22** и **23**, которые были введены в реакцию восстановительного аминирования и при этом были получены продукты восстановительного аминирования **24**, **25** (схема 9) [94].

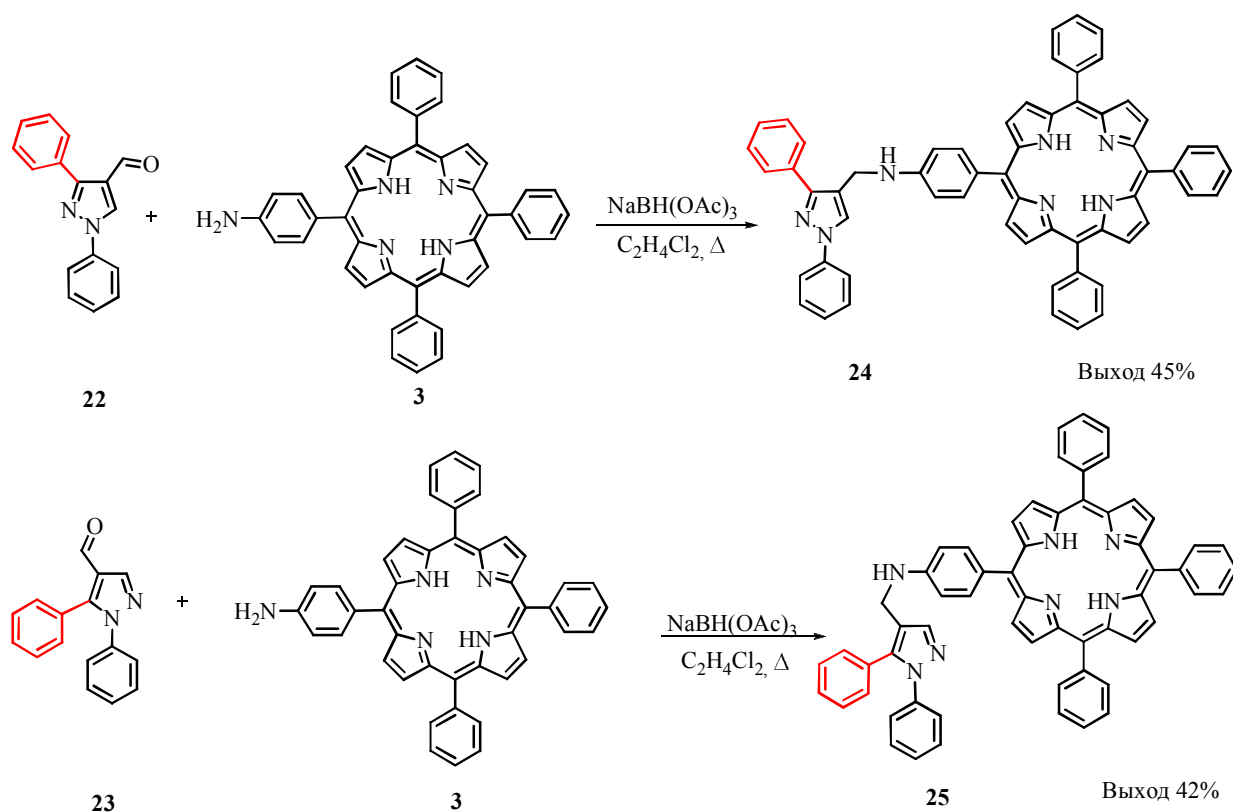


Схема 9.

Таким образом, именно стерические факторы влияют на протекание данной реакции в случае использования производных ферроцена.

2. Синтез пиразолферроценов со связью C-N

Другим направлением работы являлось получение ферроценилпорфиринов, в которых пиразол связан с ферроценовым остатком по связи C-N (рис.4).

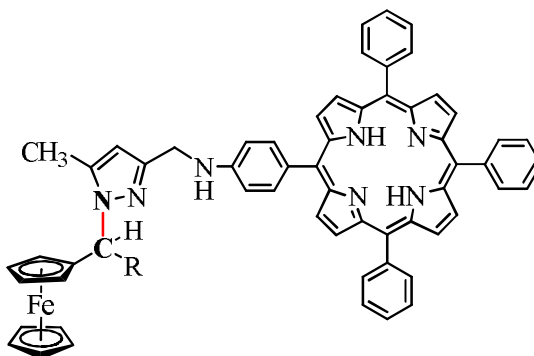


Рисунок 4

2.1. Региоселективность реакции алкилирования гетероциклических соединений ферроценилкарбинолами

В настоящее время известно множество реагентов, позволяющих вводить ферроценилалкильные группы в различные нуклеофильные субстраты. В качестве алкилирующих агентов используют α -галогеналкильные производные ферроцена [95, 96], аммониевые соли алкилферроценов [97], ферроценилэтилбензотриазол [98, 99]. Широкое распространение получил метод введения α -ферроценилалкильной группы в нуклеофильные субстраты с помощью ферроценил(алкил)карбинолов в водно-органических средах при катализе борфтористоводородной кислотой [100 – 102].

Первым этапом данной работы являлось исследование региоселективности реакции ферроценилалкилирования этилового эфира 3-метил-5-пиразолкарбоновой кислоты **27** в двухфазной водно-органической системе, при катализе борфтористоводородной кислотой [103].

Известно, что в условиях кислотного катализа ферроценилкарбинолы, содержащие гидроксильную группу у α -углеродного атома, образуют устойчивые α -ферроценилкарбокатионы, которые взаимодействуют с нуклеофилами [104]. Однако при проведении данной реакции, например, в уксусной кислоте, как в ледяной, так и разбавленной, при высоких температурах, помимо образования карбениевых ионов, происходит протонирование

нуклеофилов и окисление исходных и конечных ферроценовых соединений до солей феррицина [105]. Это снижает выходы целевых продуктов и осложняет их очистку. Избежать этих процессов можно, если проводить реакцию ферроценилалкилирования в двухфазной водно-органической системе с использованием 48% борфтористоводородной кислоты [106]. При этом, ферроценилкарбинолы находятся в органической, а кислота – в водной фазах, и карбениевый центр активно взаимодействует с нуклеофилами. При этом сам ферроценовый фрагмент (как в продуктах, так и в исходных спиртах) не окисляется. Реакция протекает в течение 5-10 минут, при комнатной температуре для ферроценилметил-, -этил-, -пропилкарбинолов, и в течение 20 минут – для ферроценилфенилметанола. Выходы продуктов реакции высокие, часто количественные.

При взаимодействии этилового эфира 5-метил-3-пиразолкарбоновой кислоты **27** с ферроценилкарбинолами **26a-г** получены продукты реакции алкилирования по атому азота, наиболее удаленному от электроноакцепторной сложноэфирной группы (схема 9) [103].

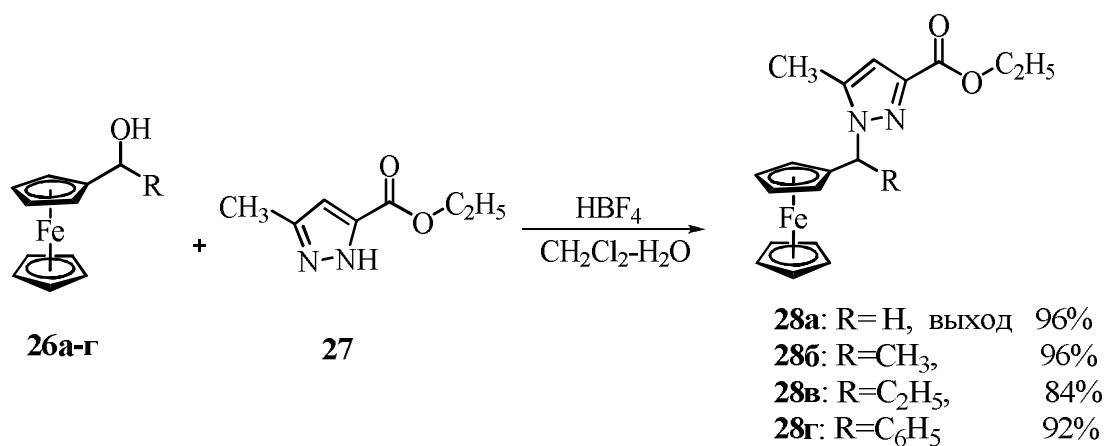


Схема 9.

Кроме реакции с этиловым эфиром 5-метил-3-пиразолкарбоновой кислоты **27** было исследовано алкилирование ферроценилкарбинолами и других несимметрично замещенных гетероциклов, таких как 5-метил-3-трифторметилпиразол, 5-(2-тиенил)-3-трифторметилпиразол, 2-метил-4-нитроимидазол, 5-нитробензимидазол (схемы 10 – 13)[103].

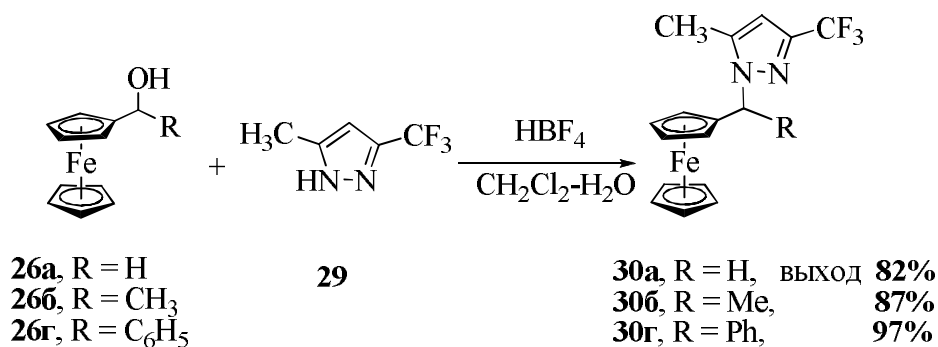


Схема 10

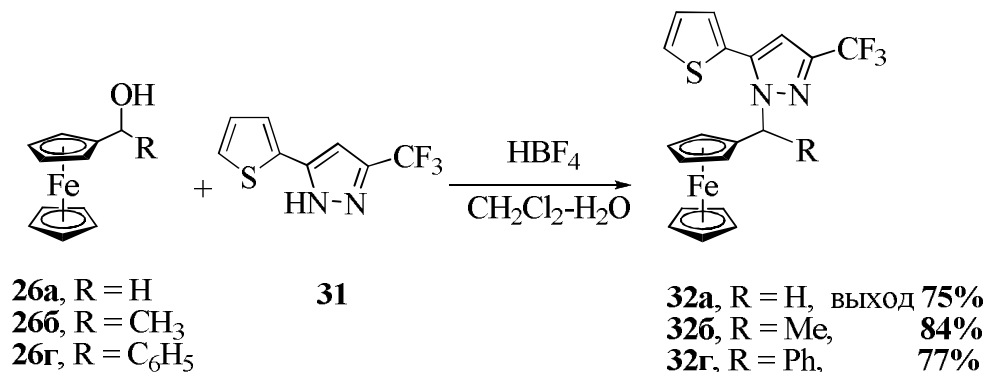


Схема 11

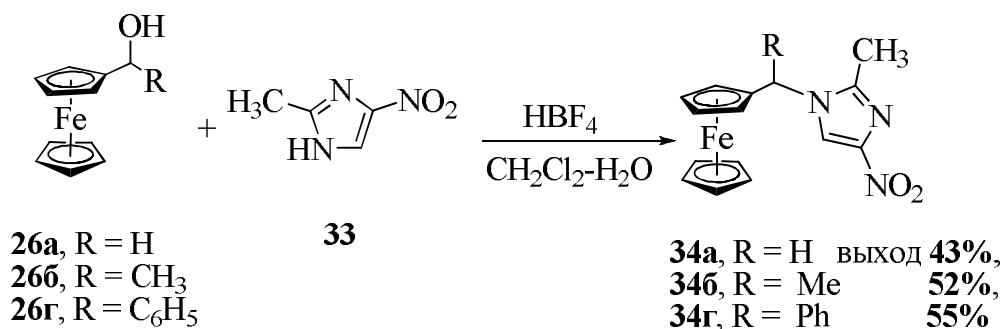


Схема 12

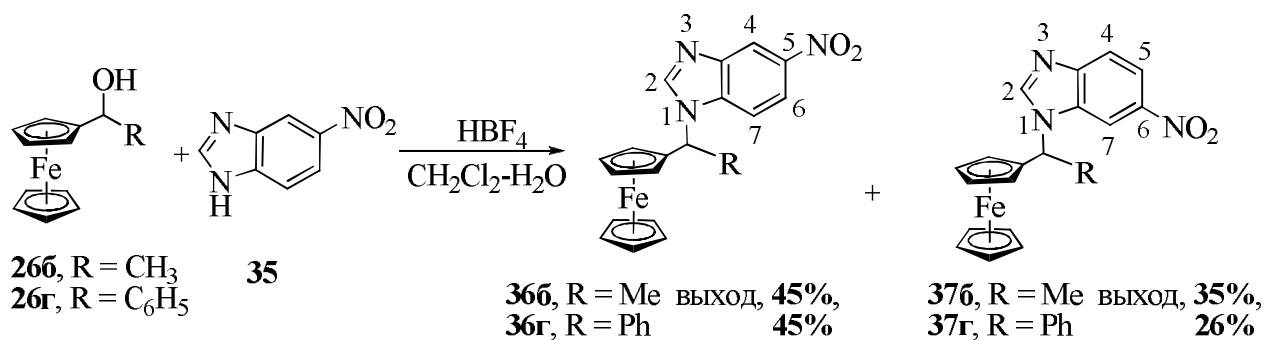


Схема 13

О характере замещения в пиразольном кольце свидетельствуют данные двумерной ¹H и ¹³C ЯМР-спектроскопии. Отнесение сигналов в спектрах ¹H и ¹³C выполнено путем расшифровки двумерных спектров COSY, NOESY, HSQC,

НМВС. Это позволило определить структуру полученных соединений. Для изученных соединений в спектрах ^1H -ЯМР протоны ферроценильной группы незамещенного кольца представлены синглетом с интенсивностью 5H, замещенного кольца – четырьмя синглетами с интенсивностью 1H каждый. Сигналы ^{13}C ферроценильного ядра C-1 – C-9 представлены в интервале 68-69 ppm (рис.6).

Так, в спектрах НМВС, наблюдается взаимодействие метилиденовых протонов с атомами углерода пиразольного кольца при метильном заместителе. В случае замещения по другому атому азота наблюдалась бы корреляция метилиденовых протонов с атомами углерода пиразольного кольца, несущими сложноэфирную группу.

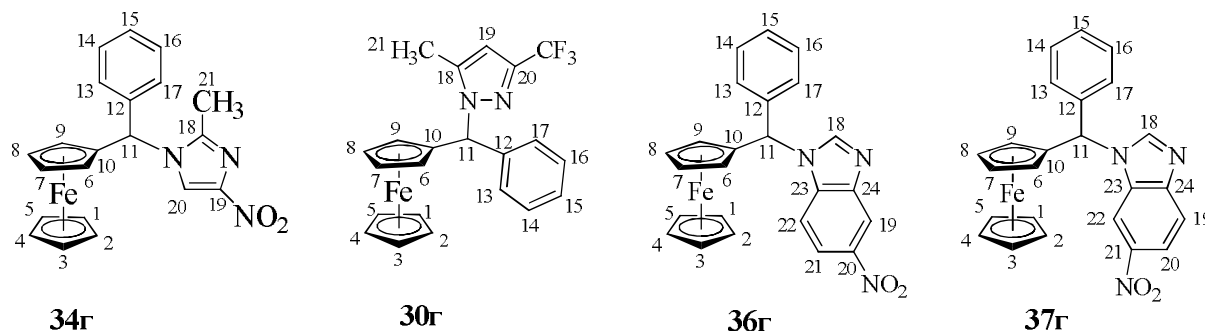


Рисунок 5.

Для установления строения 1-*N*-(Ферроценилбензил)-2-метил-4-нитроимидазол (**34г**) были применены двумерные методики HSQC и НМВС. Первая позволяет найти корреляцию между атомами углерода и присоединенными к ним протонами, что облегчает расшифровку спектра ^1H -ЯМР. Методика НМВС позволяет выявить атомы углерода и протоны, разделенные двумя или тремя связями. В соединении **34г** на спектре НМВС наблюдались важные корреляции протона H-11 с атомами углерода C-10, C-12, C-13, C-18 и C-20. В принципе, возможно алкилирование по обоим атомам азота. На основании данных спектра НМВС были установлены важнейшие корреляции протона H-11 с атомом углерода C-18, несущим CH_3 -группу, и C-20. В случае ферроценилалкилирования по другому атому азота корреляции выглядели бы иначе: от H-11 к C-18 и к четвертичному C-19, несущему нитрогруппу (что было определено по характерному химическому сдвигу (145.47 м.д.) и уширению

сигнала, вызванному квадрупольным моментом азота ^{14}N нитрогруппы). Таким образом, строение соединения **34г** было однозначно установлено, что также подтверждено данными РСА. Фрагмент спектра НМВС приведен ниже (на обозначениях указаны номера протонов/номера углеродов).

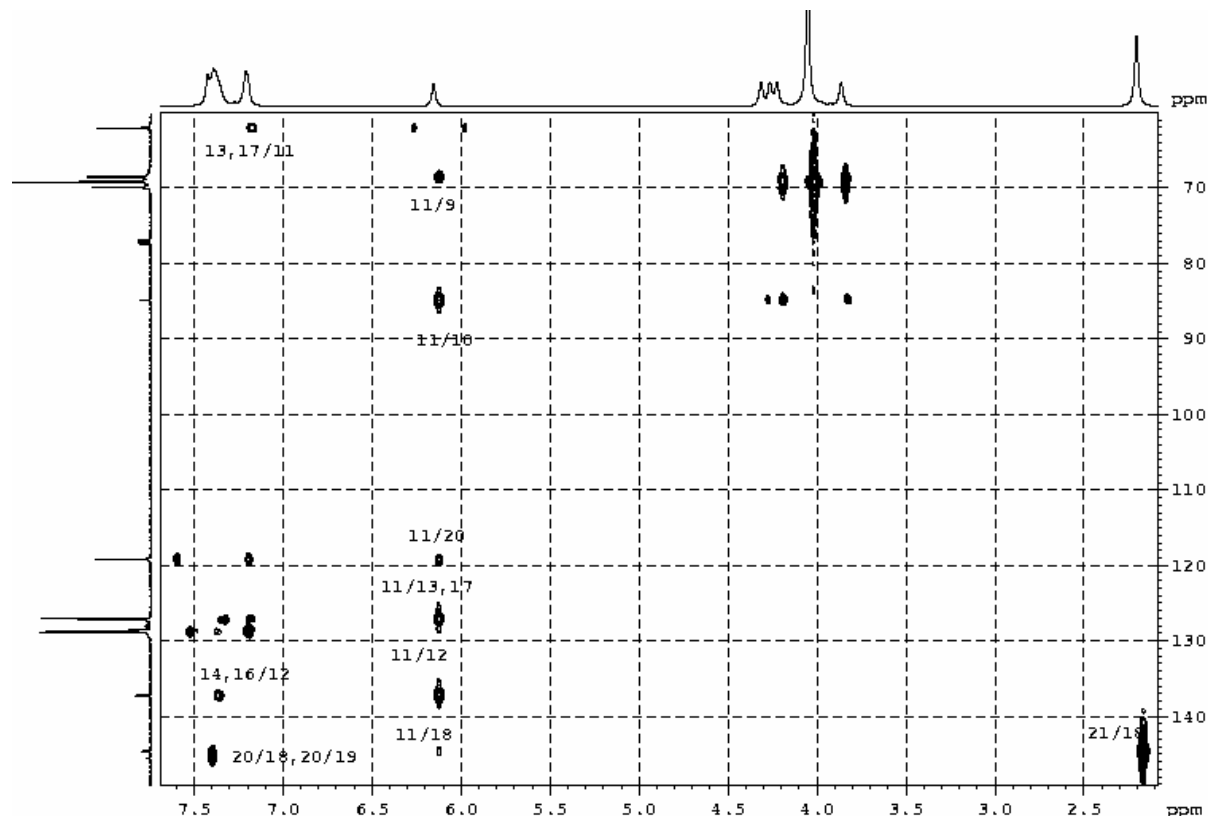


Рисунок 6. Фрагмент спектра НМВС для 1-*N*-(ферроценилбензил)-2-метил-4-нитроимидазола (**34г**)

При исследовании 1-*N*-(Ферроценилбензил)-5-нитробензимидазола (**36г**) выяснилось, что образец содержит два хроматографически неделимых изомера **36г** и **37г** в соотношении 2:1, что установлено при измерении интегральных интенсивностей сигналов в спектре ^1H -ЯМР. Строение каждого из изомеров установлено на основании информации, полученной из двумерных спектров NOESY и НМВС. Так, в спектре NOESY в соединении **36г** протон Н-22 (дублет) имел отклик от протона Н-11, что свидетельствует об их пространственной близости. В свою очередь, в соединении **37г** с протоном Н-11 образует кросс-пик протон Н-22, имеющий вид синглета, и сильно отличающийся химическим сдвигом от протона Н-22 в соединении **36г**. Это позволяет сделать вывод о том,

что нитрогруппа соединения **37г** находится при атоме С-21, тогда как в **36г** – при С-20.

В 1-*N*-(Ферроценилбензил)-3-трифторметил-5-метилпиразоле **30г** при анализе спектра ^{13}C было подтверждено наличие трифторметильной группы, о чем свидетельствует расщепление сигналов С-19, С-20 и С-22 в квартет с характерными для спин-спинового взаимодействия ^{13}C - ^{19}F константами. О характере замещения пиразольного кольца свидетельствуют данные спектра НМВС, согласно которым есть взаимодействие Н-11 с С-18, имеющим метильную группу. В случае замещения по другому атому азота наблюдалась бы корреляция Н-11 с С-20, имеющим характерное расщепление за счет взаимодействия с атомами фтора.

Таким образом, было показано, что провести региоселективно реакцию ферроценилалкилирования при кислотном межфазном катализе возможно только с такими несимметрично замещенными гетероциклами, в которых имеется существенное различие между электронными эффектами заместителей, причем электроноакцепторная группа должна находиться в непосредственной близости от одного из реакционных центров. При этом алкилируется атом азота, наиболее удалённый от электроноакцепторной группы.

3. Синтез *N*-ферроценил(алкил)пиразолопорфиринов

Сложные эфиры **28а-г** были восстановлены алюмогидридом лития в абсолютном ТГФ (схема 14).

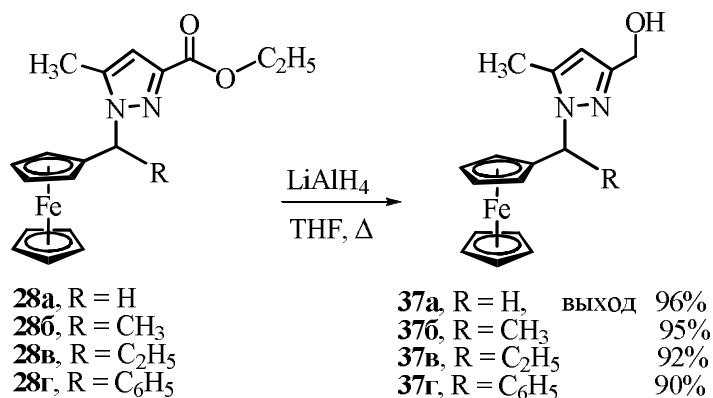


Схема 14.

Спирты **37a-г** были окислены до альдегидов **38a-г** оксидом марганца (IV) в абсолютном дихлорметане. Реакцию проводили при интенсивном перемешивании и кипячении (схема 15).

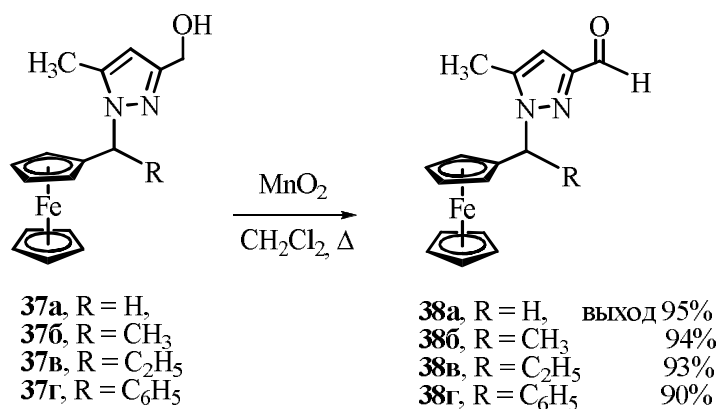


Схема 15.

При взаимодействии синтезированных карбонильных соединений с тетрафенилпорфирином в апробированных условиях получены продукты реакции с выходами до 62 % (схема 16).

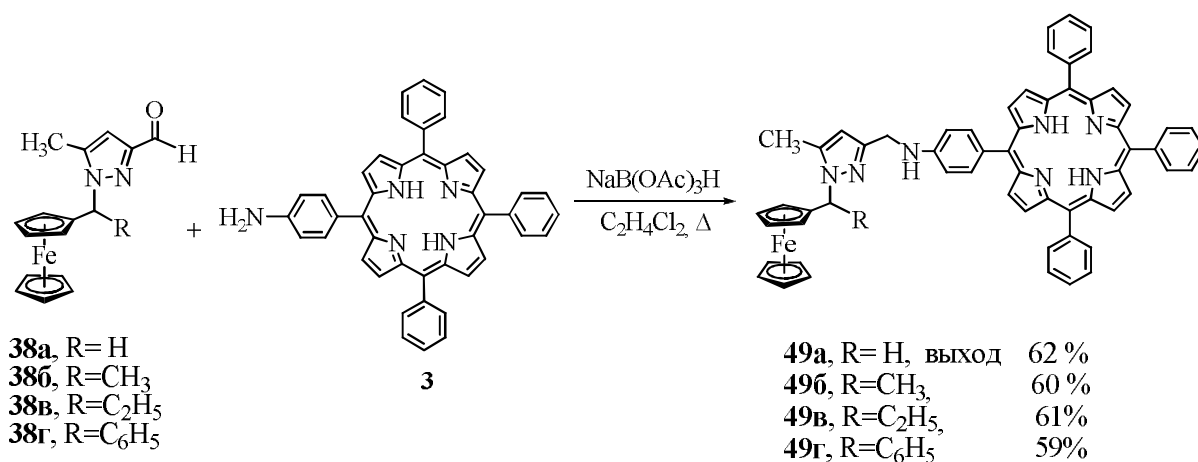
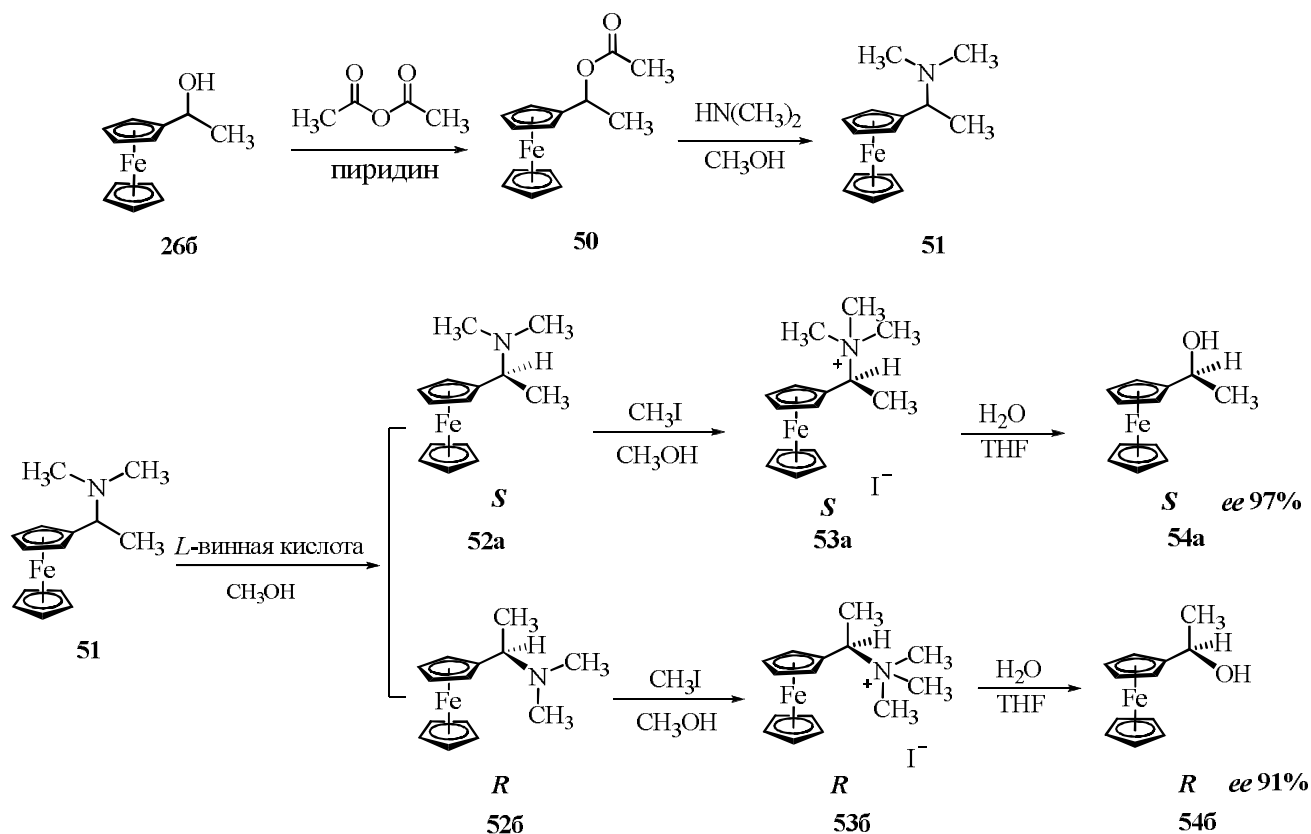


Схема 16.

Существует принципиальная возможность разделения полученных рацемических смесей 1-*N*-ферроценилалкилазолов и ферроценилпиразолпорфиринов, что предопределяет дальнейший этап работы, а именно получение энантимерно обогащённых форм ферроценсодержащих порфиринов.

Сначала было проведено разделение ферроценилэтанола на энантимеры. Для этого был синтезирован *N,N*-диметиламиноэтилферроцен **51**. Разделение

рацемической смеси **51** осуществляли совместной кристаллизацией с *L*-винной кислотой (схема 17). Полученные *R* и *S* энантиомеры *N,N*-диметиламиноэтилферроцена **52 а,б** были модифицированы в соответствующие энантиомеры ферроценилэтанола с энантиомерным избытком 97% для *S* и 91% для *R* изомера, соответственно.



На ключевой стадии фероценилалкилирования этилового эфира 3-метил-5-пиразолкарбоновой кислоты **27** 1-(*S*)-фероценилэтаноном **54а** наблюдалось сохранение энантиомерного избытка с сохранением конфигурации в продукте реакции **55а** (схема 18).

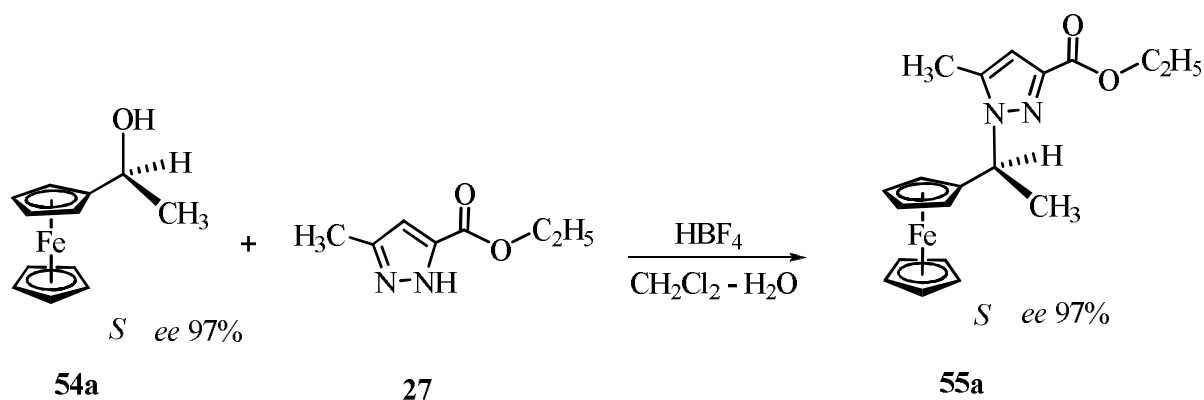


Схема 18

Полученный эфир **55a** превращали в альдегид в две стадии. Так как последующие реакции не затрагивают хиральный центр, то и в продуктах реакции наблюдается сохранение конфигурации и энантиомерного избытка. Все последующие продукты также относятся к *S* ряду (схема 19).

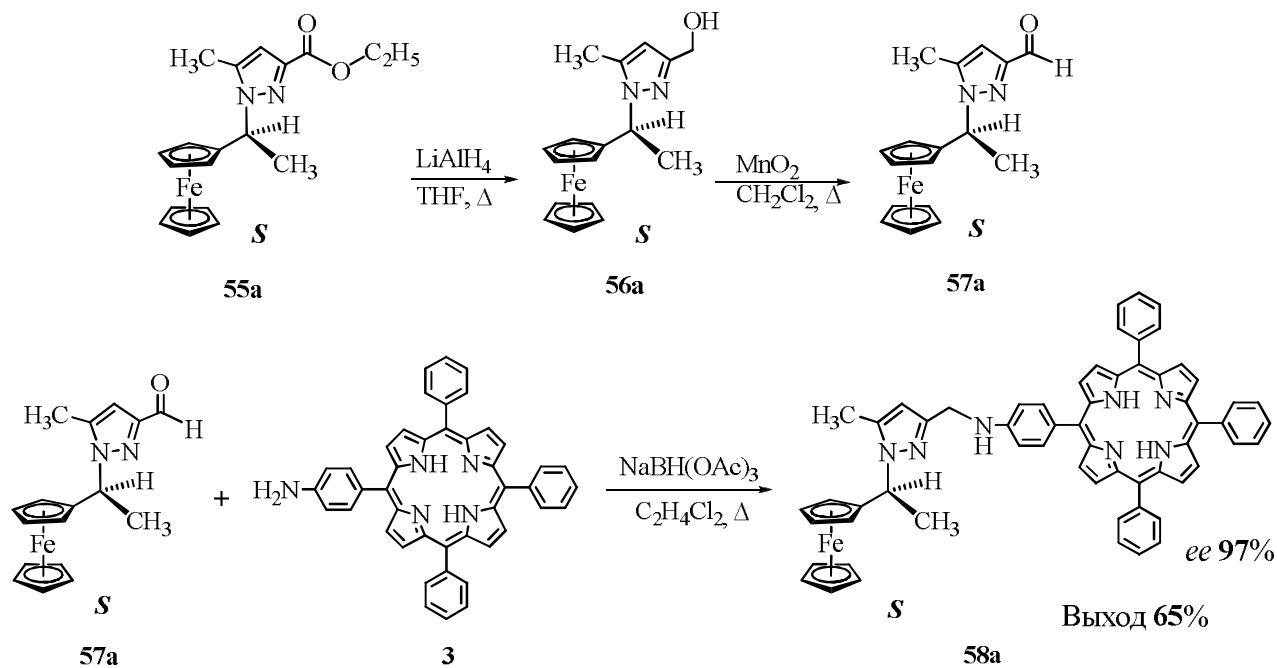


Схема 19

Таким образом, была отработана схема получения оптически активных энантиомеров ферроценилпиразолпорфиринов, относящихся к *S* ряду.

3.1. Разделение энантиомеров и определение энантиомерного избытка методом ВЭЖХ

В продуктах ферроценилалкилирования, кроме производного ферроценилметанола, присутствует хиральный атом углерода. Важно изучать свойства отдельных энантиомеров, ввиду того, что разные энантиомеры имеют различную биологическую активность. В таком случае для препаратов, существующих в энантиомерных формах, необходимо предоставлять информацию по биологической активности для каждого полученного энантиомера [107].

В литературе не встречаются сведения, касающиеся разделения энантиомерных смесей ферроценилпорфиринов. В данной работе это предпринято впервые.

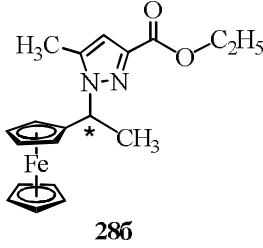
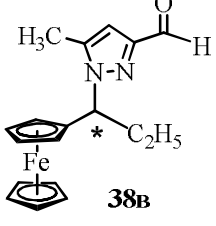
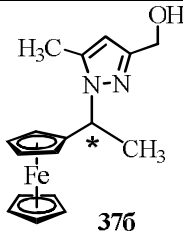
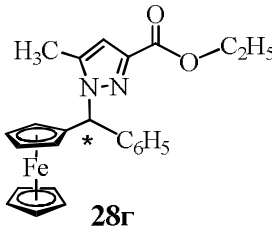
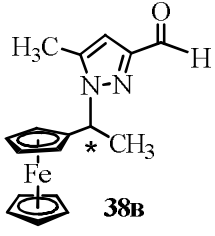
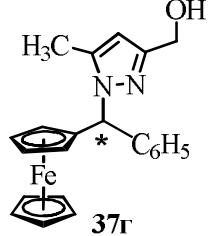
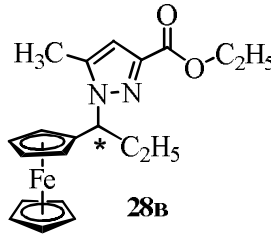
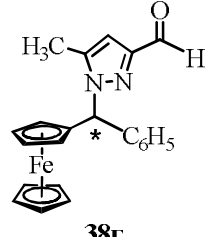
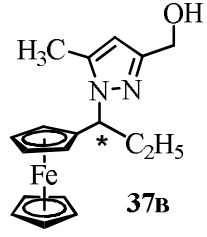
Метод ВЭЖХ успешно применяли при разделении смесей энантиомеров производных ферроцена, содержащими простые заместители (1-ферроценилэтанол, *S*-(1-ферроценилэтил)тиоэтанол) [108]. В качестве хиральных сорбентов наиболее эффективными оказались сорбенты на основе силикагеля, модифицированного β -циклодекстрином, который содержит объёмные полости, подходящие для комплексов включения. Смеси энантиомеров ферроценил(алкил)азолов с более объёмистыми заместителями (пиразол, индазол, бензотриазол) разделяли на колонках с силикагелем, модифицированным карбаматом целлюлозы (Chiracel OD) [109, 110]. Авторы [109] считают, что механизм распознавания на модифицированной целлюлозе происходит за счёт образования водородных связей между атомами азота и карбаматными группами целлюлозы.

Анализ энантиомерной чистоты ферроценил(алкил)пиразолов и ферроценилпиразолпорфиринов проведён совместно с к.х.н. М.М. Ильиным в лаборатории стереохимии сорбционных процессов ИНЭОС РАН, зав. лаб. д.х.н., профессор В.А. Даванков.

Для оценки эффективности метода ВЭЖХ для полученных соединений сначала были синтезированы эти соединения в рацемической форме. В качестве

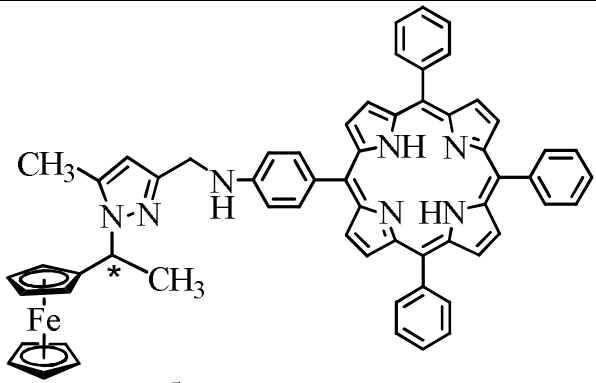
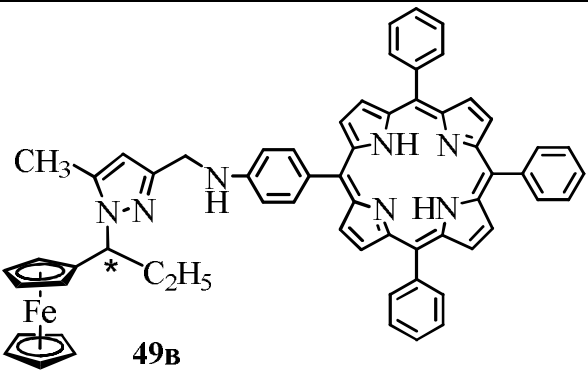
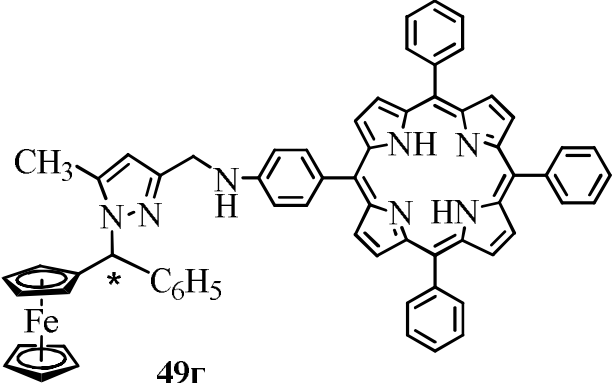
хиральной стационарной фазы использовали силикагель, модифицированный карбаматными производными целлюлозы (Chiracel OD) и амилозы (3-AmyCoat). Результаты анализа рацемических смесей для полученных соединений приведены в таблице.

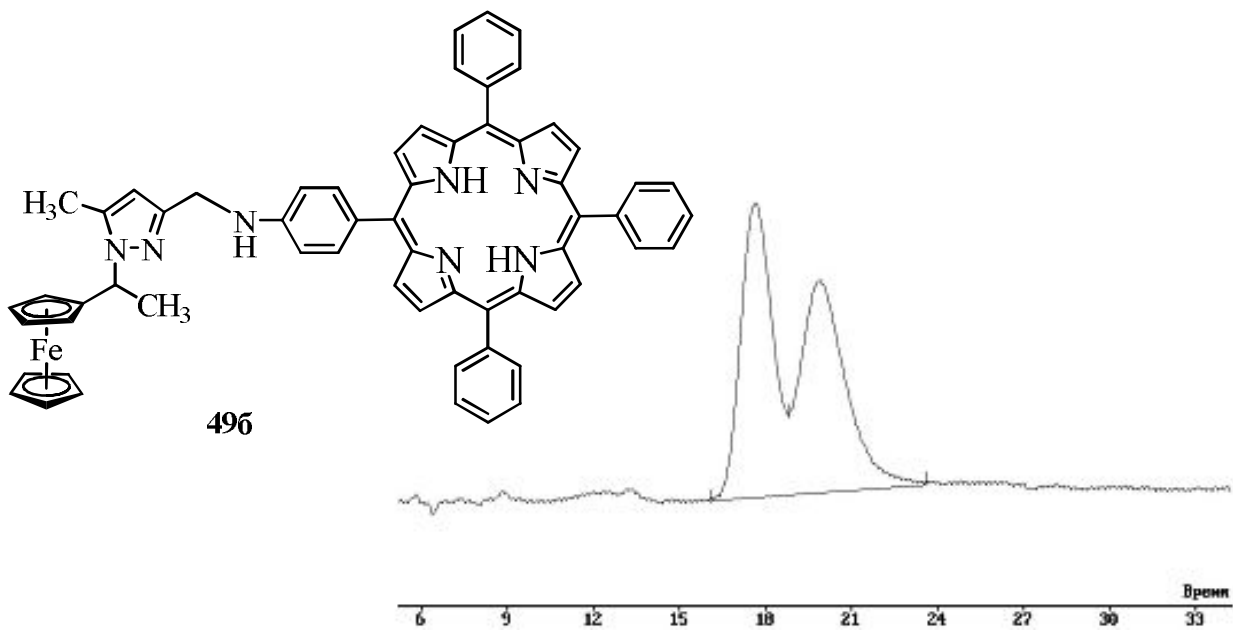
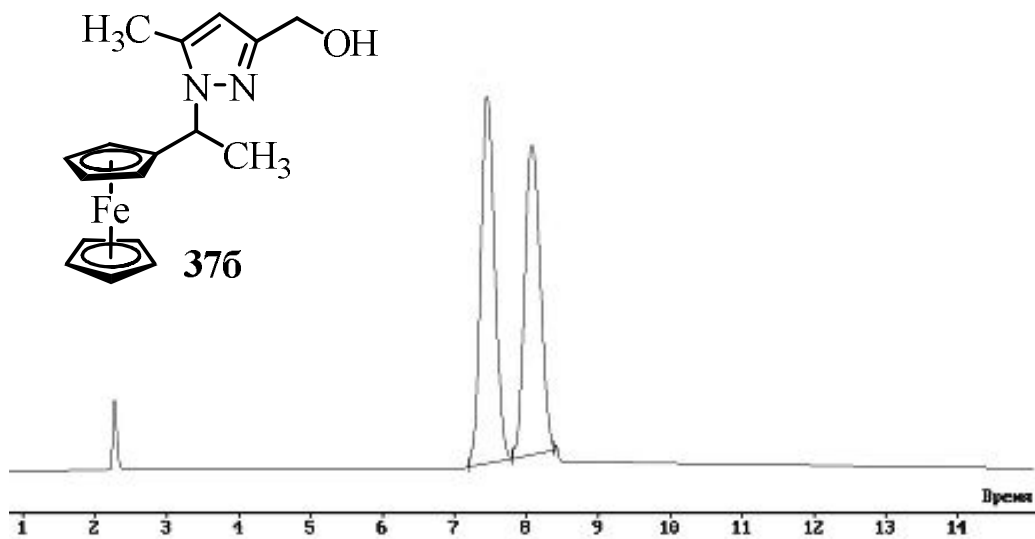
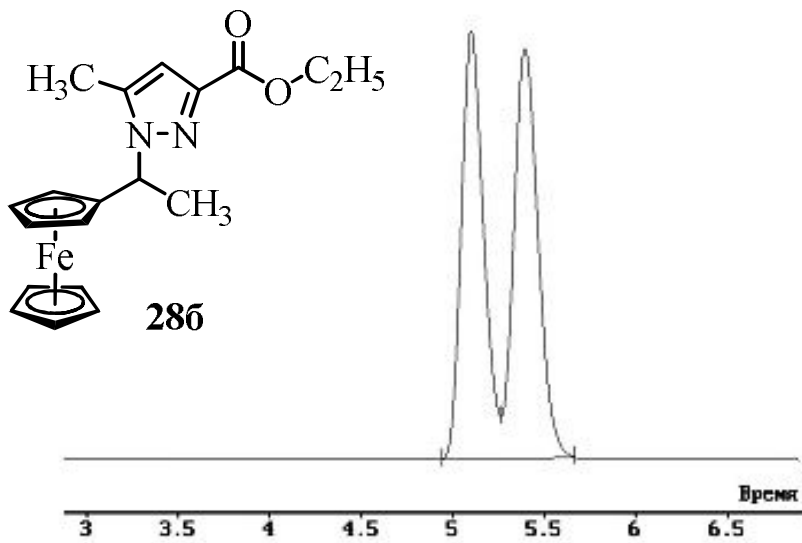
Таблица 1. Данные по энантиомерному разделению рацемических смесей ферорценил(алкил)пиразолов

Соединение	k'_1, k'_2	α	Соединение	k'_1/ k'_2	α
 28б	1.04, 1.32	1.27	 38в	6.72, 7.25	1.08
 37б	1.98, 2.23	1.13	 28г	7.08, 7.80	1.10
 38в	1.50, 2.05	1.36	 37г	1.91, 2.15	1.12
 28в	1.80, 2.01	1.12	 38г	8.15, 8.65	1.06
 37в	8.30, 9.18	1.10			

Понятно, что при разделении ферроценилпорфиринов константа удерживания значительно увеличивается по сравнению с константами удерживания для ферроценил(алкил)пиразолов (см таб. 1,2). Некоторые хроматограммы разделения приведены на рисунке 7 (стр.59 – 60).

Таблица 2. Данные по энантиомерному разделению рацемических смесей ферроценилпиразолпорфиринов

Соединение	k'_1, k'_2	α
 49б	6.07, 6.94	1.14
 49в	15.25, 16.45	1.08
 49г	12.52, 13.14	1.05



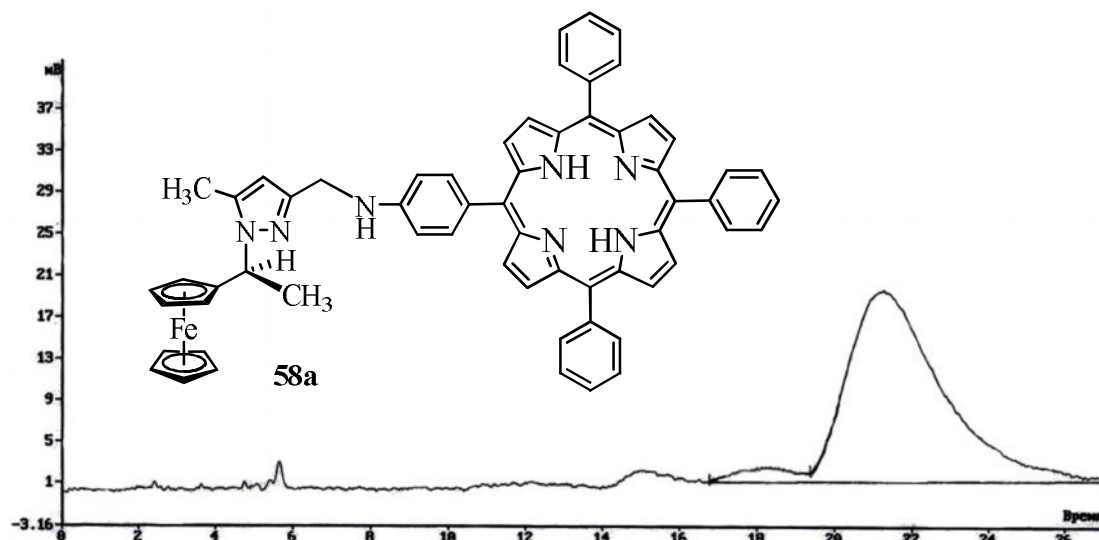


Рисунок 7. Хроматограммы разделения рацемических смесей и одного из энантиомеров ферроценилпиразолилпорфирина **58a**.

4. Металлирование ферроценилгетероциклических порфиринов

Известно, что металлокомплексы порфиринов нашли применение в фотодинамической терапии онкологических заболеваний [111-114]. В этой связи, полученные ферроценилпорфирины **19** металлированы ацетатами цинка(II), меди(II) и марганца(II) в смеси растворителей хлороформ – метанол. В результате были получены металлопорфирины с количественными выходами (схема 20).

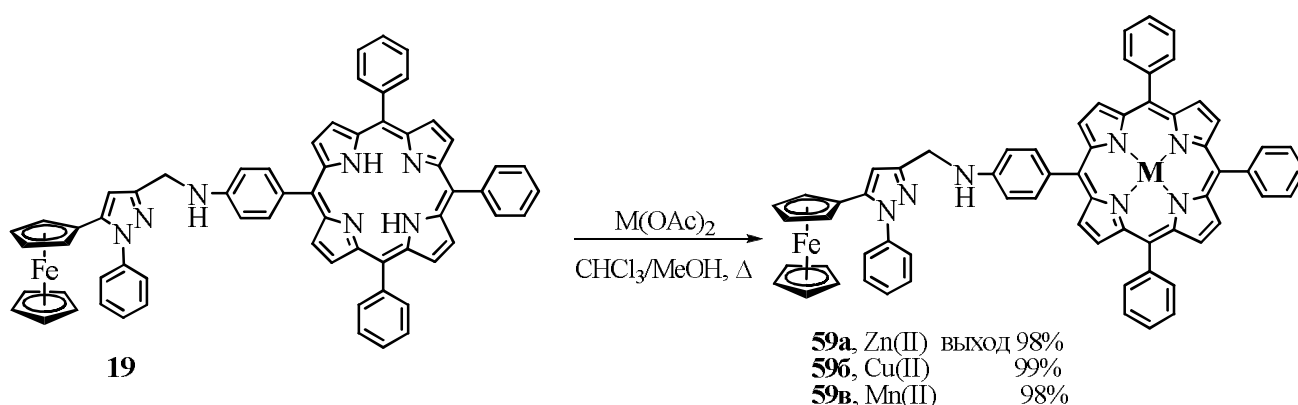


Схема 20

Строение полученных комплексов подтверждали масс-спектрометрически. Спектры получены по методу ионизации электрораспылением. Для диамагнитного цинкового комплекса ферроценилпорфирина **59a** был снят спектр

^1H ЯМР. В спектре отсутствуют сигналы внутренних протонов порфирина, что свидетельствует об их замещении ионом цинка.

5. Триазолсодержащие ферроценилпорфирины

Триазолсодержащие ферроценилпорфирины, в которых 1,2,3-триазол используется в качестве линкера, связывающего ферроценовый фрагмент с порфириновым, получены при взаимодействии 1,3-дикарбонильных производных ферроцена с азидопорфирином (схема 21). Азидопорфирин был получен по реакции диазотирования аминопорфирина, с последующим взаимодействием с азидом натрия. Необходимо отметить, что данная реакция образования производного 1,2,3-триазола протекает без применения солей меди, но необходимым условием для протекания данной реакции является наличие сильных электроноакцепторных заместителей. Строение продуктов реакции было установлено на основании данных двумерной ЯМР-спектроскопии на ядрах ^1H и ^{13}C . Реакция протекает региоселективно.

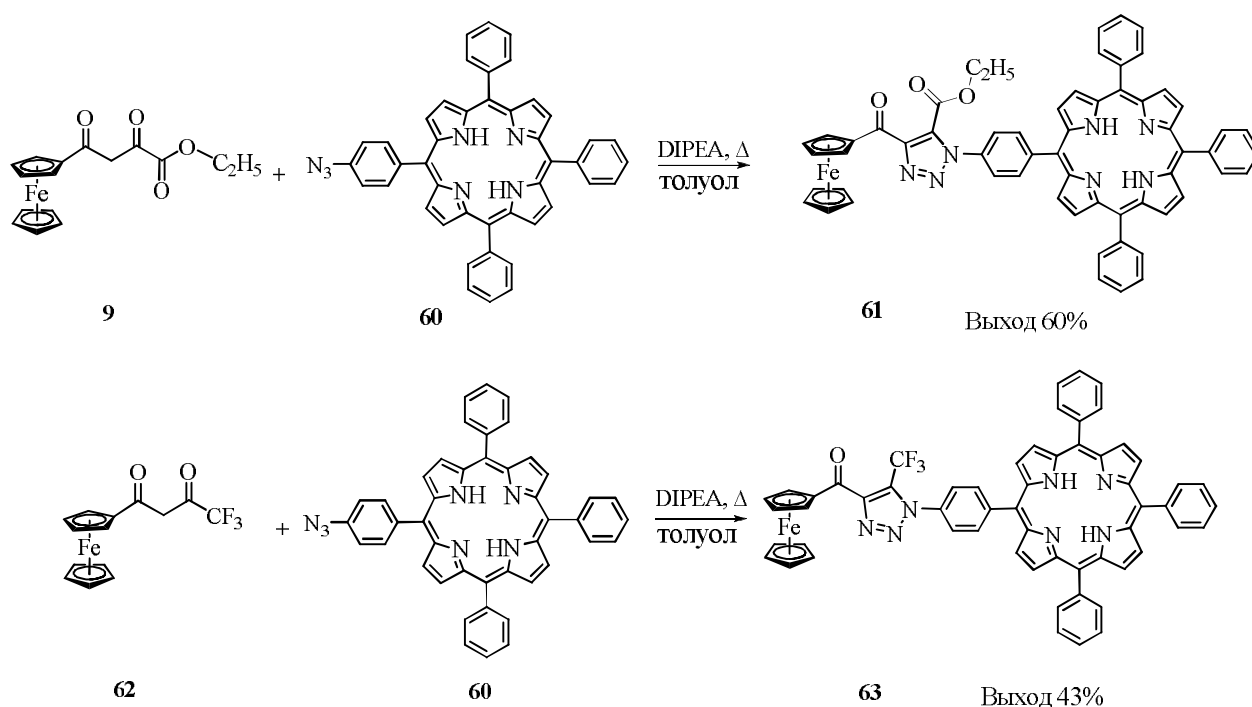


Схема 21¹³

Полученные соединения были охарактеризованы методами масс-спектрометрии и ЯМР спектроскопии. В масс-спектрах полученных соединений

¹³ DIPEA - диизопропилэтиламин

присутствуют пики молекулярных ионов. В спектрах ^{13}C -ЯМР присутствуют сигналы *ipso*-углеродов 1,2,3-триазольного заместителя в области 127.84 и 144.57 м.д., а для соединения **63** на спектре присутствует характерный сигнал CF_3 -группы в области 117 м.д.

6. Окислительно-восстановительные свойства ферроценилазолпорфиринов

Методом циклической вольтамперометрии (ЦВА) был исследован ряд полученных ферроценилгетероциклических порфиринов (рис. 8). Измерения проводили в ацетонитриле в присутствии 0.05 М Bu_4NBF_4 на платиновом дисковом электроде. Все соединения показали редокс активность, как в анодной, так и в катодной области потенциалов. На ЦВА кривой в анодной области потенциалов присутствуют три пика со значениями 640/560, 920 и 1130 мВ. (рис.9, стр. 64). Первый пик обратимый и одноэлектронный, скорее всего, связан с окислением ферроценового фрагмента. Второй и третий пики соответствуют окислению порфиринового фрагмента. Потенциалы окисления порфиринового фрагмента близки к литературными данными для незамещённого порфирина **1** [115] (таблица 3).

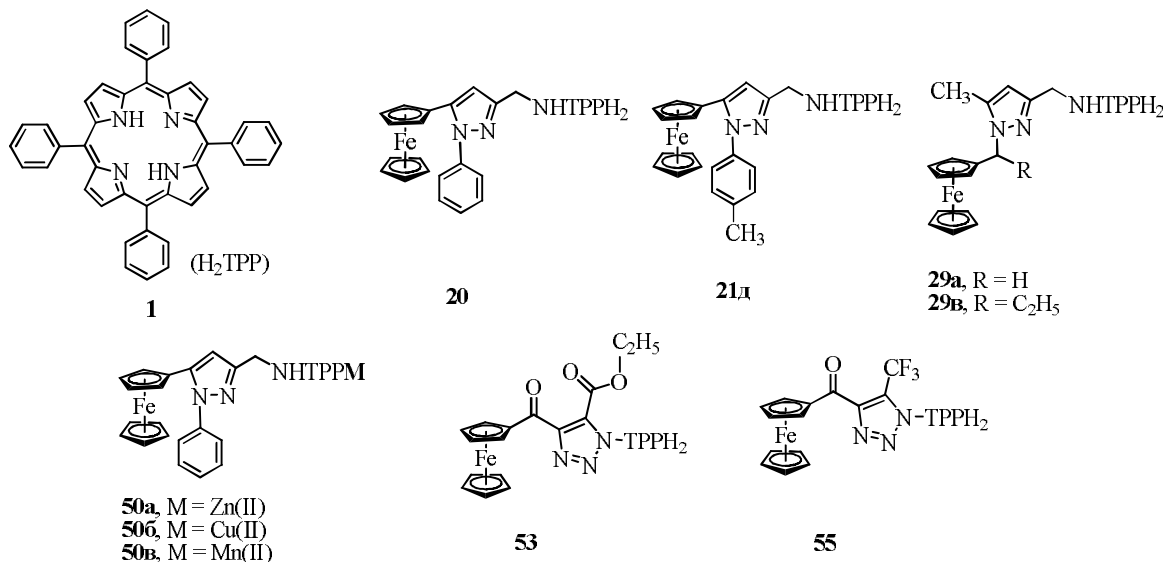


Рисунок 8.

Близость значений потенциалов окисления наблюдаемых для комплекса **20** с потенциалами окисления индивидуальных фрагментов указывает на наличие слабых электронных взаимодействий между ферроценом и порфирином.

Таблица 3. Окислительно-восстановительные потенциалы для ферроценилазолпорфиринов

№	E_1^{Ox} , мВ	E_2^{Ox} , мВ	E_3^{Ox} , мВ	E_4^{Ox} , мВ	$-E_1^{Red}$, мВ	$-E_2^{Red}$, мВ
1		920 ^{<116>}	1130 ^{<116>}		1780/1650*	2120/2010*
20	640/560	920	1130	-	1120/1050	1450/1350
21д	610/520	930	1140	-	1110/1020	1460/1350
29a	530/460	930	1130	-	1100/1010	1450/1350
29в	520/460	870	1100	-	1140/1060	1500/1410
50a	630/580	870	990	-	980/1010	1420/1310
50б	630/550	960	1160	1420	1190/1130	1530/1450
50в	650/550	920	1120	1380	1100/1020	1430/1320
53	630/570	890	1140	-	1090/980	1490/1400
55	600/540	870	1120	-	1110/920	1510/1430

в растворе 0.2 М Bu₄NPF₆ в CH₂Cl₂. Pt электрод, относительно Fc/Fc⁺ [117].

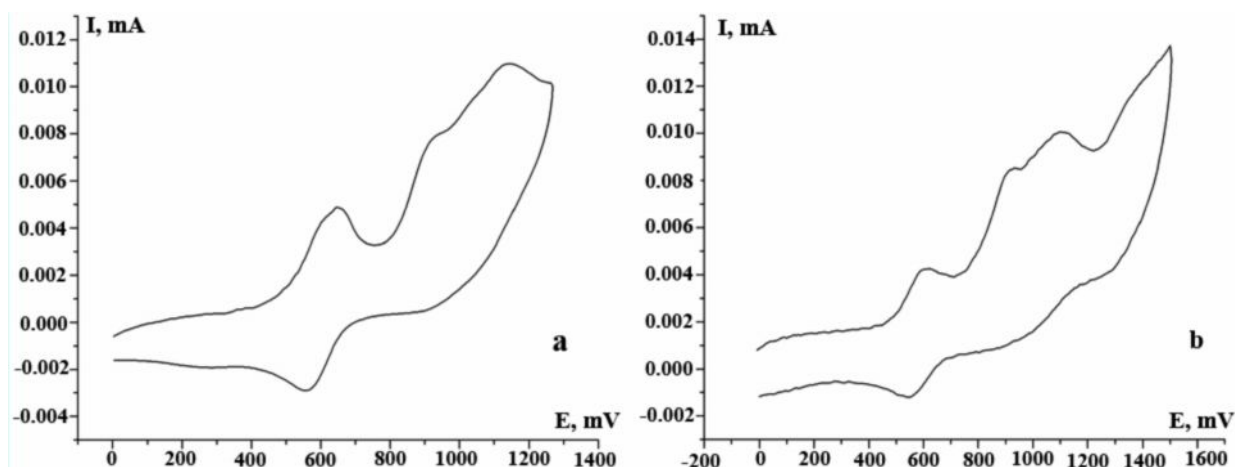


Рисунок 9. ЦВА соединений Fc-TPP (a) и Fc-TPP-Cu (b). (1мМ, CH₃CN, 0.05М Bu₄NBF₄, Pt, 100 мВ/с).

На ЦВА кривой ферреценилпорфирина в катодной области потенциалов видно два обратимых одноэлектронных пика (-1120/-1050 и -1450/-1350 мВ) (рис. 9), соответствующие восстановлению порфиринового цикла. Потенциалы восстановления совпадают с литературными [116] для порфирина **1**.

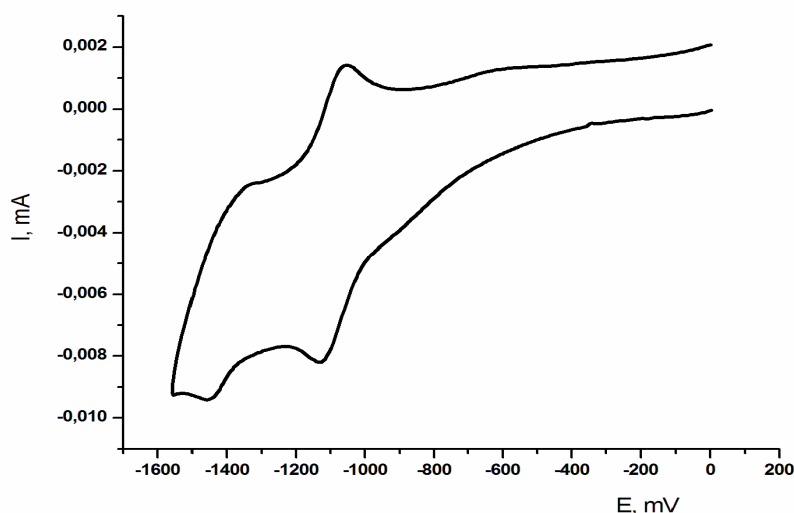


Рисунок 10. ЦВА кривые соединений **20** и **50а-в**. (1мМ, CH₃CN, 0.05М Bu₄NBF₄, Pt, 100 мВ/с).

Введение металлов (Cu²⁺ или Mn²⁺) в порфирином подтверждает слабое электронное взаимодействие между ферроценом и порфирином в молекуле: потенциалы окисления комплекса с медью **50б** (640/560 mV) и марганцем **50в** (630/550 мВ) очень близки по значению к потенциалу ферроценилпорфирина **20** (650/ 550 мВ). (таб. 3).

На ЦВА кривой ферроценилметаллопорфирина присутствуют пики с более анодными значениями потенциалов, чем для окисления порфиринового кольца.

Стоит отметить, что окисление порфиринового фрагмента происходит неполностью обратимо. Это может быть связано с процессом депротонирования дикатиона, сопровождающееся перераспределением связей (схема 22).

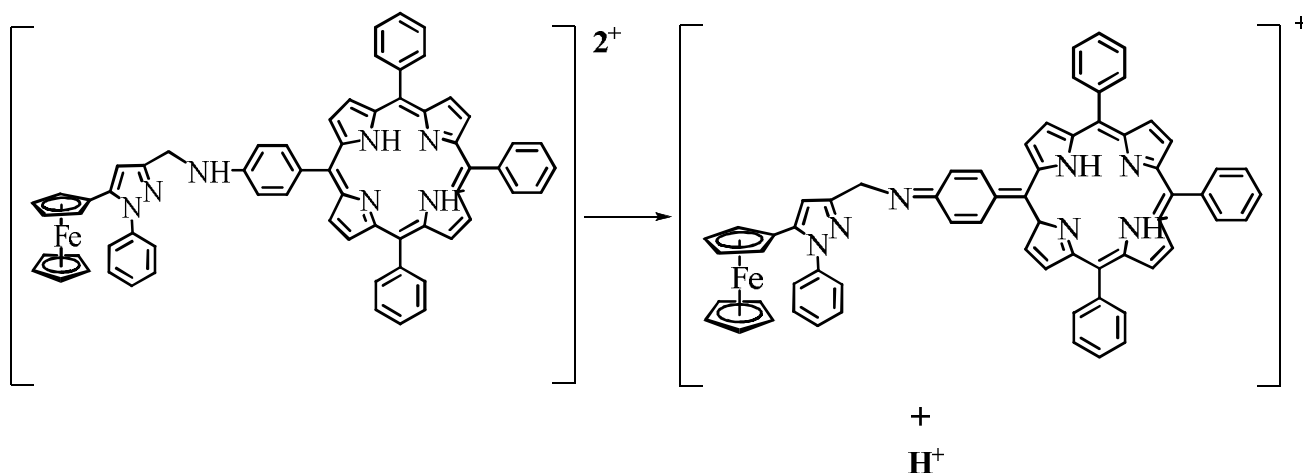


Схема 22.

Введение электронодонорного заместителя в ферроценилгетероциклический фрагмент (например, в соединении **21д**) никак не влияет на значения редокс потенциалов порфиринового фрагмента, в то время как значение потенциала окисления ферроцена немного сдвинуто в катодную область.

Производные 1,2,3-триазола **53** и **55** ведут себя схожим образом с серией соединений **20**, **21д**, **50а,б,в**. За счёт электроноакцепторного эффекта кетогруппы процесс окисления ферроценового фрагмента затрудняется, значения потенциалов окисления **53** и **55** близки по значению с потенциалами окисления для ферроценопорфиринов **20**, **21д**, **50а,б,в**, для которых также характерно осложнение процесса окисления ферроцена из-за электроноакцепторного эффекта пиразольного спейсера. В случае *N*-ферроценил(алкил)порфиринов **29а,в** наличие электроно-донорных заместителя (например, этильного) рядом с ферроценовым остатком наоборот облегчает окисление ферроценильного фрагмента, значения потенциалов окисления понижаются (таб.3).

Таким образом, из электрохимических данных следует, что ферроценовый и порфириновый фрагменты слабо влияют друг на друга. Однако можно проследить влияние ближайших к этим фрагментам заместителей на их потенциал окисления.

7. Рентгеноструктурное исследование ферроценилазолов

Строение и абсолютную конфигурацию металлоорганических соединений бывает трудно установить на основании только данных спектральных методов. Поэтому структура некоторых полученных *N*-ферроценилалкилазолов была установлена методом РСА в лаборатории рентгеноструктурных исследований ИНЭОС РАН З.А. Стариковой и Д.Е. Архиповым. В таблице на странице 33 представлены основные структурные параметры для изученных соединений.

7.1. Структура 1-(β-нафтил)-3-ферроценилпиразол-4-карбальдегида (7б)

1-(β-Нафтил)-3-ферроценилпиразол-4-карбальдегид получен при взаимодействии соответствующего гидразина ацетилферроцена с комплексом Вильсмейера в ДМФА (схема 2). Кристаллы выращены из раствора в хлороформе. Молекулярная структура и длины связей представлены на рисунке 11.

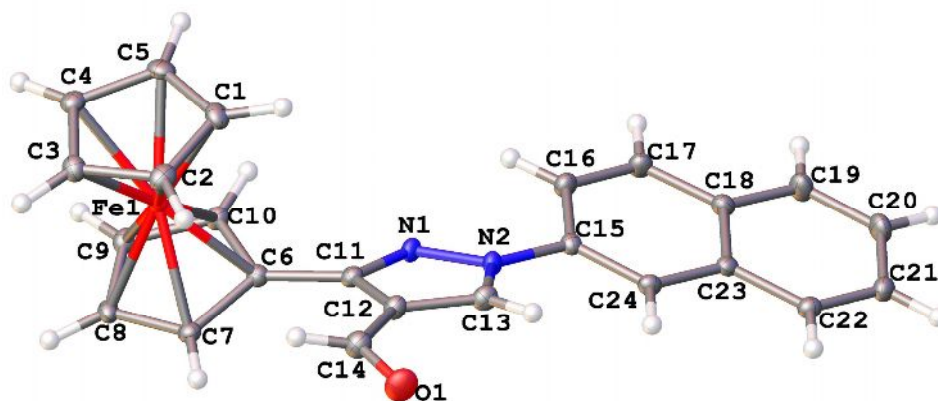


Рисунок 11. Молекулярная структура 1-(β-нафтил)-3-ферроценилпиразол-4-карбальдегида (**76**)

Некоторые длины связей (Å) и углы (°): C(6)–C(11) = 1.465(3), N(2)–C(15) = 1.424(2), N(1)–C(11) = 1.334(2); C(11)–N(1)–N(2) = 104.77(15), C(13)–N(2)–C(15) = 128.41(16), C(12)–C(11)–C(6) = 129.90(18), C(13)–C(12)–C(14) = 124.64(18) (атомы водорода не показаны).

В кристаллическом состоянии циклопентадиенильные кольца ферроценового ядра находятся в заслонённой конформации.

7.2. Структура этил 1-*N*-(ферроценилметил)-5-метил-3-пиразолкарбоксилата (**28a**)

Соединение получено при реакции этилового эфира 5-метил-3-пиразолкарбоновой кислоты с ферроценилметанолом в хлористом метиле при катализе 48% водной борфтористоводородной кислотой (схема 9). Кристаллы выращены из раствора в хлороформе.

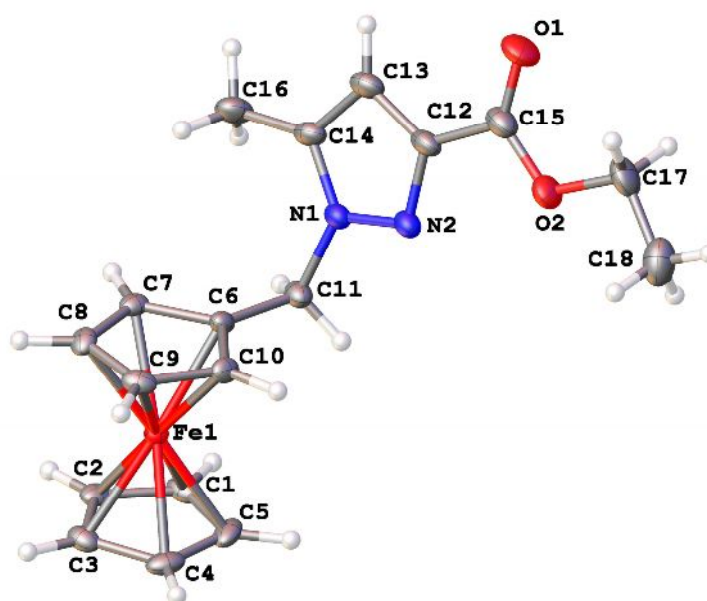


Рисунок 12. Молекулярная структура этил 1-*N*-(ферроценилметил)-5-метил-3-пиразолкарбоксилата (**28a**).

Некоторые длины связей ($\text{\AA}$) и углы ($^\circ$): C(11)-C(6) = 1.506(4); C(11)-N(1) = 1.476(4); N(1)-C(14) = 1.369(4); N(1)-N(2) = 1.354(4); C(14)-C(16) = 1.494(5); C(12)-C(15) = 1.480(5); C(6)-C(11)-N(1) = 111.9(3); C(11)-N(1)-C(14) = 127.9(3); N(2)-N(1)-C(14) = 113.9(3); N(2)-N(1)-C(11) = 118.1(3); C(12)-N(2)-N(1) = 103.6(3).

В независимой части ячейки соединения **28a** содержатся две молекулы **28a₁** и **28a₂**.

7.3. Структура 1-*N*-(ферроценилбензил)-2-метил-4-нитроимидазола (**34в**)

Ферроценилбензил-2-метил-4-нитроимидазол получен при реакции 2-метил-4-нитроимидазола с ферроценилфенилметанолом в хлористом метиле при катализе борфтористоводородной кислотой (схема 12). Кристаллы выращены из раствора в ацетоне. Молекулярная структура, длины связей и валентные углы представлены на рисунке 13.

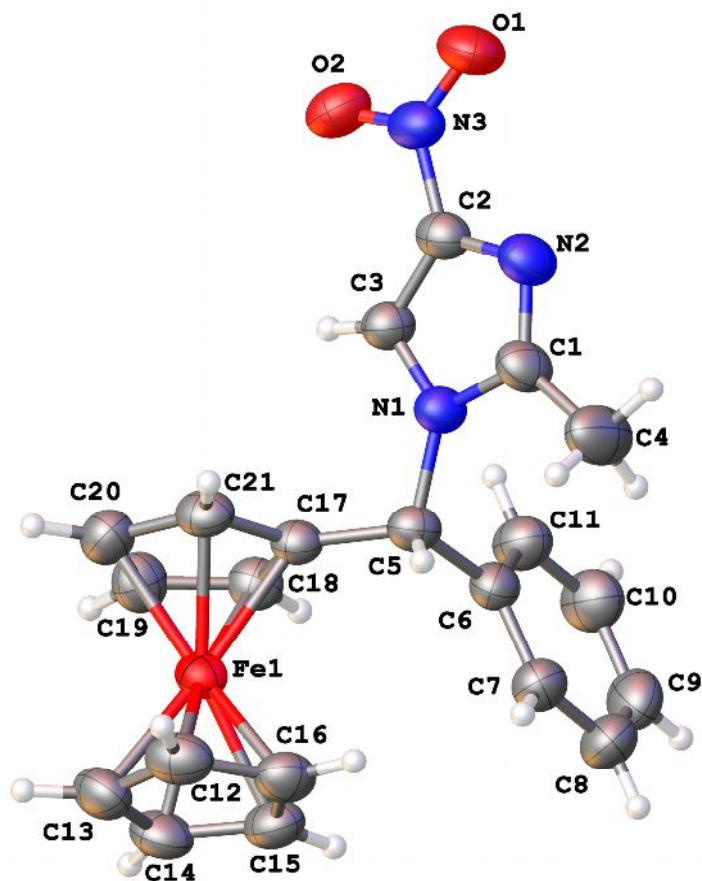


Рисунок13. Молекулярная структура 1-*N*-(ферроценилбензил)-2-метил-4-нитроимидазола (**34в**)

Некоторые длины связей ($\text{\AA}$) и углы ($^\circ$): C(17)-C(5) = 1.509(3), C(5)-N(1) = 1.485(2), C(5)-C(6) = 1.518(3), N(1)-C(3) = 1.354(2), N(1)-C(1) = 1.376(2), N(3)-O(1)=1.225(2), N(3)-O(2)=1.228(2), Fe(1)-C(среднее)=2.0468(1), C(17)-C(5)-N(1) = 109.55(14), C(17)-

$C(5)-C(6) = 113.44(15)$, $N(1)-C(5)-C(6) = 111.03(15)$, $C(3)-N(1)-C(1) = 106.94(15)$, $C(3)-N(1)-C(5) = 127.45(15)$, $C(1)-N(1)-C(5) = 125.60(16)$.

Введение в гетероциклический фрагмент электроноакцепторного заместителя (нитро группы) не приводит к увеличению длины связи $C-N$ по сравнению с незамещенным имидазолом. Так, длины связи в молекулярных структурах ферроценилбензилимидазола и ферроценилметилимидазола равны 1.487 и 1.474 Å [118].

7.4. Структура 1-*N*-(ферроценилбензил)-3-трифторметил-5-(2-тиенил)пиразола (32в)

Ферроценил(бензил)-3-трифторметил-5-(2-тиенил)пиразол **32в** получен при реакции 3-трифторметил-5-(2-тиенил)пиразола с ферроценилфенилметанолом в хлористом метиле при катализе борфтористоводородной кислотой (схема 11). Кристаллы выращены из раствора в хлороформе. Молекулярная структура, длины связей и валентные углы представлены на рисунке 14.

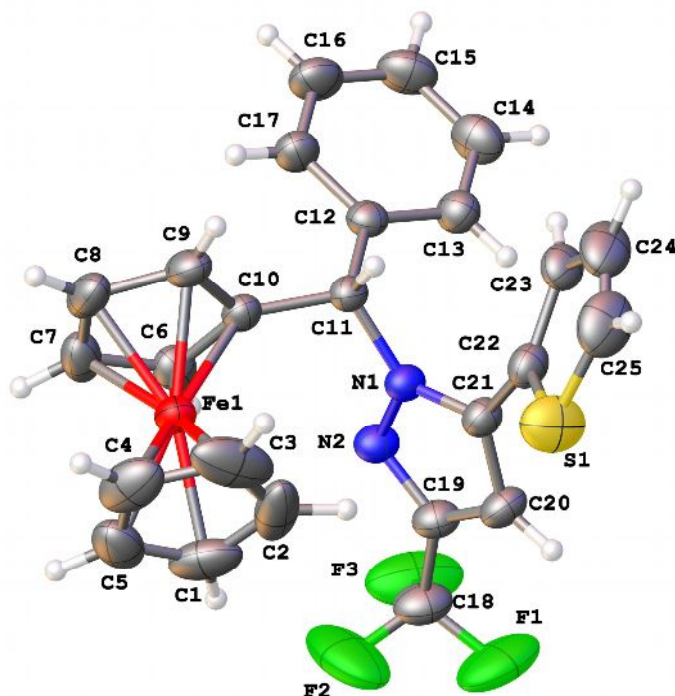


Рисунок 14. Молекулярная структура 1-*N*-(ферроценилбензил)-3-трифторметил-5-(2-тиенил)пиразола

Некоторые длины связей (Å) и углы (°): $C(10)-C(11) = 1.512(2)$, $C(11)-N(1) = 1.473(2)$, $C(11)-C(12) = 1.529(2)$, $N(1)-C(21) = 1.360(2)$, $N(2)-C(19) = 1.332(2)$, $N(1)-N(2) = 1.3462(19)$, $Fe(1)-C(\text{среднее}) = 2.0373(1)$; $C(10)-C(11)-N(1) = 113.12(13)$, $C(10)-C(11)-C(12) = 113.58(13)$, $N(1)-C(11)-C(12) = 110.89(13)$, $C(21)-N(1)-N(2) = 112.56(13)$, $C(11)-N(1)-N(2) = 119.14(13)$, $C(21)-N(1)-C(11) = 128.13(13)$.

Т, К	100	120	293	293	120	120	100	100
Соединение								
Брутто формула	C ₂₄ H ₁₈ FeN ₂ O	C ₁₈ H ₂₀ FeN ₂ O ₂	C ₂₁ H ₁₉ FeN ₃ O ₂	C ₂₅ H ₁₉ F ₃ FeN ₂ S	C ₁₆ H ₁₈ FeN ₂ O	C ₁₇ H ₂₀ FeN ₂ O	C ₁₈ H ₂₂ FeN ₂ O	C ₁₇ H ₁₈ FeN ₂ O
Молекулярная масса	406.25	352.21	401.24	492.33	328.19	324.20	338.23	322.18
Цвет и вид кристаллов	Красные призмы	Жёлтые призмы	Светло-жёлтые пластины	Оранжевые призмы	Жёлтые призмы	Жёлтые призмы	Светло-оранжевые призмы	Светло-оранжевые призмы
Кристаллическая система	Моноклинная	Моноклинная	Моноклинная	Триклинная	Моноклинная	Моноклинная	Моноклинная	Моноклинная
Пространственная группа	<i>P2₁/n</i>	<i>P2₁/n</i>	<i>P2₁/c</i>	<i>P-1</i>	<i>P2₁/n</i>	<i>P2₁/n</i>	<i>P2₁/n</i>	<i>P2₁/c</i>
Z	4	8	4	2	4	4	4	4
a, Å	12.5911(6)	23.53(2)	12.6743(7)	9.0427(7)	17.8176(11)	16.84960(10)	9.5852(6)	9.4212(7)
b, Å	7.5301(4)	5.725(5)	10.2407(6)	10.2748(8)	8.9004(5)	7.38770(10)	11.1027(7)	15.5815(11)
c, Å	19.4539(9)	24.94(2)	14.6595(9)	13.3659(10)	9.3481(6)	12.00380(10)	14.8061(9)	10.4935(8)
α, °	90.00	90.00	90	66.887(2)	90.00	90.00	90.00	90.00
β, °	106.8980(10)	90.761(16)	98.4280(10)	81.842(2)	92.146(2)	97.26	98.0880(10)	107.3350(10)
γ, °	90.00	90.00	90	68.424 (2)	90.00	90.00	90.00	90.00
V, Å ³	1764.83(15)	3358(5)	1882.16(19)	1077.25(14)	1481.42(16)	1482.25(3)	1560.02(17)	1470.44(19)
d _{выч} , г·см ⁻³	1.529	1.393	1.416	1.518	1.471	1.453	1.440	1.455
Дифрактомер	Bruker APEX II CCD	Bruker APEX II CCD	Siemens P3/PC	Bruker SMART	Bruker APEX II CCD	Bruker APEX II CCD	Bruker APEX II CCD	Bruker APEX II CCD

7.5. Структура 1-*N*-(ферроценилметил)-5-метил-3-пиразолкарбинола (37a)

1-*N*-(Ферроценилметил)-5-метил-3-пиразолкарбинол (**37a**) получен при восстановлении этил 1-*N*-(ферроценилметил)-5-метил-3-пиразолкарбоксилата алюмогидридом лития в абсолютном ТГФ (схема 14). Кристаллы выращены из раствора в системе хлороформ/метанол.

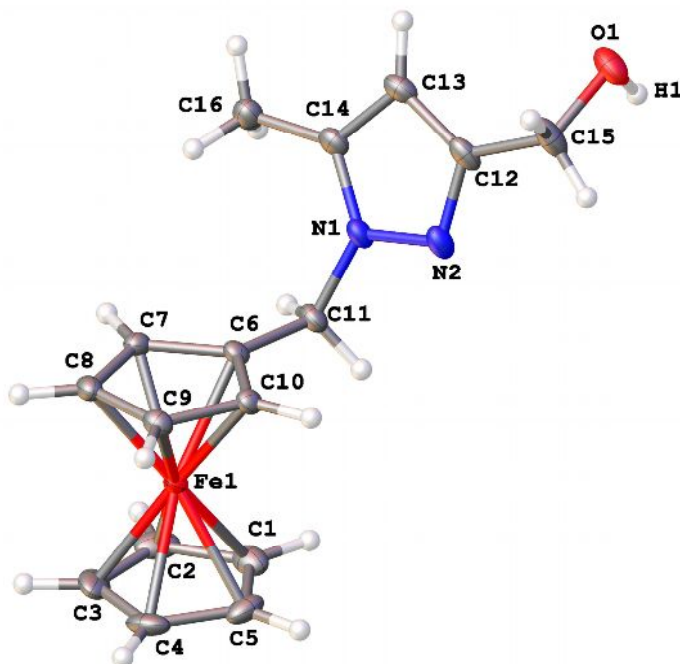


Рисунок 15. Молекулярная структура 1-*N*-(ферроценилметил)-5-метил-3-пиразолкарбинола (**37a**).

Некоторые длины связей (Å) и углы (°): C(6)–C(11) = 1.500(2), C(11)–N(1) = 1.462(2), N(1)–C(14) = 1.356(2), N(2)–C(12) = 1.334(2), N(1)–N(2) = 1.363(2), C(6)–C(11)–N(1) = 112.63(14), C(14)–N(1)–N(2) = 112.09(14), C(11)–N(1)–N(2) = 119.04(15), C(14)–N(1)–C(11) = 128.88(15).

7.6. Структура 1-*N*-(ферроценилэтил)-5-метил-3-пиразолкарбинола (37б)

1-*N*-(Ферроценилэтил)-5-метил-3-пиразолкарбинол (**37б**) получен при восстановлении этил 1-*N*-(ферроценилэтил)-5-метил-3-пиразолкарбоксилата алюмогидридом лития в абсолютном ТГФ (схема 14). Кристаллы выращены из раствора в системе хлороформ/метанол.

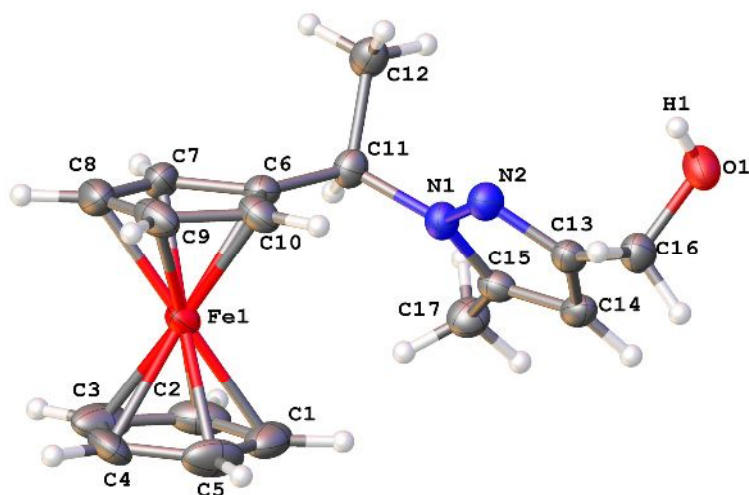


Рисунок 16. Молекулярная структура 1-*N*-(ферроценилэтил)-5-метил-3-пиразолкарбинола (**37б**).

Некоторые длины связей (Å) и углы (°): C(6)–C(11) = 1.511(3), C(11)–N(1) = 1.463(3), N(1)–C(15) = 1.364(3), N(2)–C(13) = 1.337(3), N(1)–N(2) = 1.358(3), C(11)–C(12) = 1.523(3). C(6)–C(11)–N(1) = 113.33(17), C(15)–N(1)–N(2) = 111.62(18), C(11)–N(1)–N(2) = 120.60(18), C(15)–N(1)–C(11) = 127.67(19).

7.7. Структура 1-*N*-(ферроценилпропил)-5-метил-3-пиразолкарбинола (**37в**)

1-*N*-(Ферроценилпропил)-5-метил-3-пиразолкарбинол (**37в**) получен при восстановлении этил 1-*N*-(ферроценилпропил)-5-метил-3-пиразолкарбоксилата алюмогидридом лития в абсолютном ТГФ (схема 14). Кристаллы выращены из раствора в хлороформе.

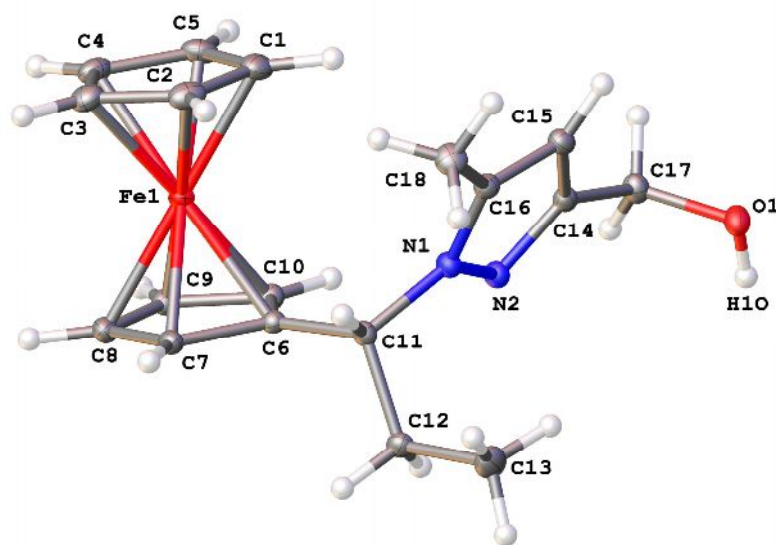


Рисунок 17. Молекулярная структура 1-*N*-(ферроценилпропил)-5-метил-3-пиразолкарбинола (**37в**).

Некоторые длины связей ($\text{\AA}$) и углы ($^\circ$): C(11)-C(6) = 1.5102(14); C(11)-N(1) = 1.4672(13); N(1)-C(16) = 1.3611(13); N(1)-N(2) = 1.3651(12); C(16)-C(18) = 1.4933(15); C(14)-C(17) = 1.5017(15). C(6)-C(11)-N(1) = 112.56(8); C(11)-N(1)-C(16) = 127.83(9); N(2)-N(1)-C(16) = 111.89(9); N(2)-N(1)-C(11) = 120.25(8); C(14)-N(2)-N(1) = 105.16(9).

7.8. Структура 1-*N*-(ферроценилэтил)-5-метил-3-пиразолкарбальдегида (386)

1-*N*-(Ферроценилэтил)-5-метил-3-пиразолкарбальдегид (386) получен при окислении 1-*N*-(ферроценилэтил)-5-метил-3-пиразолкарбинола оксидом марганца (IV) в абсолютном метилен хлориде (схема 15).

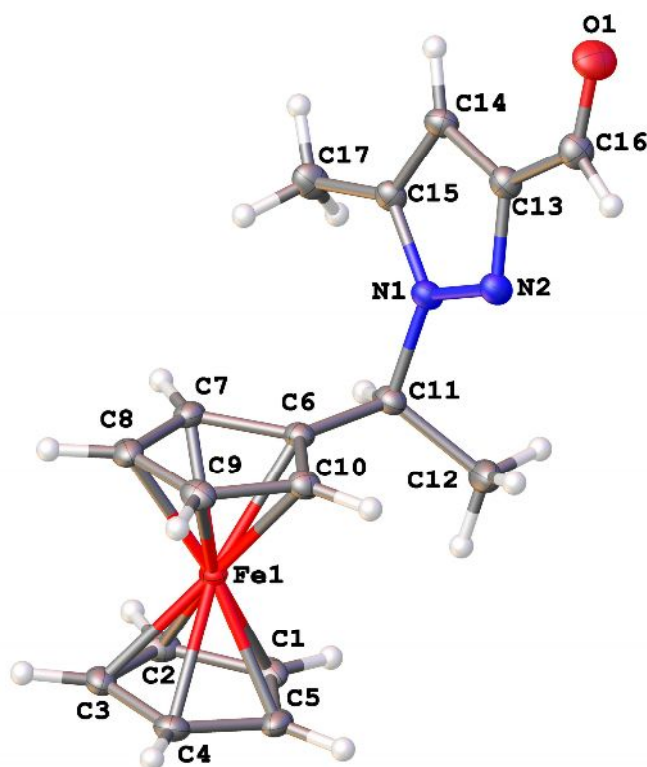


Рисунок 18. Молекулярная структура 1-*N*-(ферроценилэтил)-5-метил-3-пиразолкарбальдегида (386).

Некоторые длины связей ($\text{\AA}$) и углы ($^\circ$): C(11)-C(6) = 1.5057(16), C(11)-N(1) = 1.4840(15), N(1)-C(15) = 1.3757(14), N(1)-N(2) = 1.3403(14). C(15)-C(17) = 1.4924(17), C(13)-C(16) = 1.4549(17), C(6)-C(11)-N(1) = 108.38(9), C(11)-N(1)-C(15) = 127.55(10), N(2)-N(1)-C(15) = 112.63(10). N(2)-N(1)-C(11) = 119.54(9). C(13)-N(2)-N(1) = 104.53(10).

Во всех структурах ферроценил(алкил)азолов (см. рис. 12 – 18) цикlopентадиенильные кольца ферроценового фрагмента почти параллельны друг другу (межпланарные углы между ними не превышают 0.94°). Атом железа расположен между Cp-кольцами, как правило, ближе к замещенному

кольцу. Длина связи Fe-C находится в интервале $2.03 \div 2.06$ Å. Угол, образованный атомами замещенного цикlopентадиенильного кольца и плоскостью гетероциклов находится в диапазоне значений $108^\circ - 113^\circ$ для ферроценилалкильных производных. Гетероциклический фрагмент расположен почти перпендикулярно цикlopентадиенильным циклам и под углом $\sim 30^\circ$ в соединении **37в** и $\sim 26^\circ$ в соединении **76**.

Связь между гетероциклом и ферроценом реализуется посредством триады атомов N(гетероцикл)-C(мостик)-C(ферроцен) для ферроценилалкилированных производных и атомов C(гетероцикл)-C(*ипсо*-ферроцен) – для 1-(β -нафтил)-3-ферроценилпиразол-4-карбальдегида (**76**). Длина связи C-C_{ipso} равна 1.465. Длины связей N-C находятся в диапазоне значений 1.462 – 1.485: C-C_{ipso} (для ферроценилалкил производных): 1.500 – 1.512.

8. Биологическая активность ферроценилпиразолпорфиринов

8.1. Сонодинамическая терапия

Проблема онкологических заболеваний занимает одно из лидирующих мест в научных исследованиях. В связи с тем, что механизм рака до сих пор полностью не выяснен, лечение таких болезней пока затруднено и не имеет однозначного подхода. Сонодинамическая терапия (СДТ) – это перспективный селективный метод лечения, позволяющий направленно воздействовать на опухолевые клетки специальными препаратами (соносенсибилизаторами), активность которых проявляется при действии на них ультразвуковых волн [119, 120].

Преимущества метода сонодинамической терапии

1. Ультразвук способен проникать внутрь организма, поэтому сонодинамическая терапия – метод для лечения опухолей, находящихся слишком глубоко, чтобы быть доступными для лечения по уже известному и применяемому методу фотодинамической терапии, который способен воздействовать только на поверхностные опухоли.

2. Лечение пациента происходит амбулаторно. При этом нет необходимости изолировать кожные покровы больного от воздействия света в течение времени накопления сенсibilизатора в поражённом участке организма, как это происходит при использовании метода фотодинамической терапии. Таким образом, сонодинамическая терапия не нарушает вопрос качества жизни пациента при его лечении, что крайне важно учитывать.

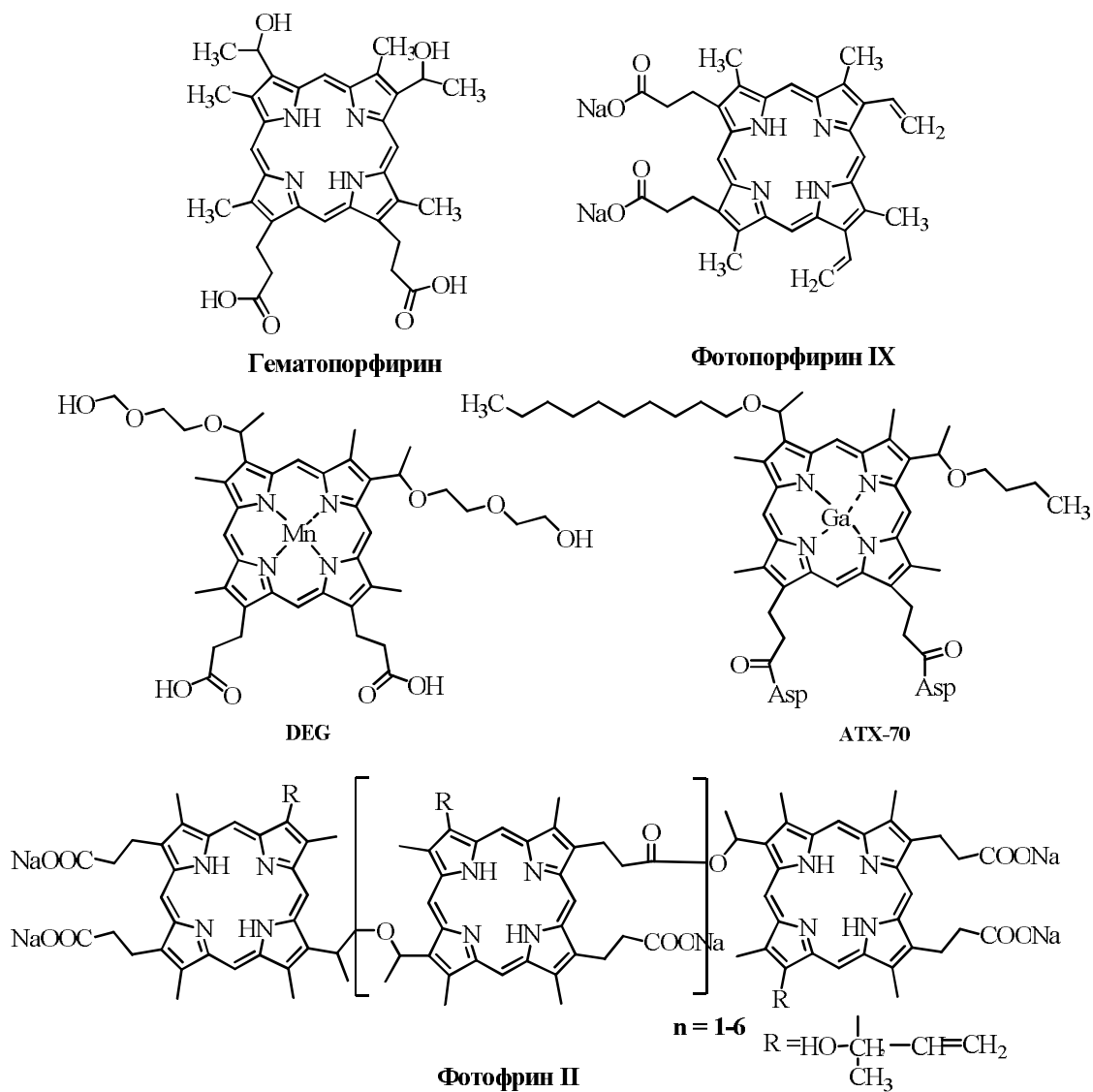


Рисунок 19. Порфирины для сонодинамической терапии [123-127].

Поиск подходящих соносенсибилизаторов — задача, которую необходимо решить. Сейчас в качестве соносенсибилизаторов применяют соединения порфиринов [121, 122]. Это гематопорфирин (рис. 19) и его производные: фотопорфирин IX, фотофрин II, комплексы марганца, **DEG**

7,12-бис(1-(2-(2-гидроксиэтокси)этокси)этил)-3,8,13,17-тетраметилпорфирин-2,18-дипропионато марганец), и галлия **АТХ-70** - соль 7,12-бис (1-децилоксиэтил)-2,18-биспропиониловая кислота 3,8,13,17-тетраметилпропиональ галлия (III) [123 - 127].

При использовании гематопорфирина в качестве соносенсибилизатора, под действием ультразвука с частотой 1.92 МГц и мощностями 1.27 и 3.18 Вт/см² увеличивается количество погибших клеток саркомы мыши с 30% до 99% и асцита крысы 130 – с 50% до 95%. Однако при более интенсивном воздействии на клетки 2-5% клеток остались неповреждёнными.

При использовании соносенсибилизатора АТХ-70 на клетках саркомы мышей 180 оказалось, что скорость повреждения клеток в насыщенной воздухом суспензии более, чем в 4 раза выше, чем при действии одного ультразвука, и более чем в 2 раза выше, чем при использовании гематопорфирина при одинаковых условиях облучения [127].

8.2. Сонодинамическая активность ферроценилпорфиринов

Совместно с сотрудниками кафедры радиохимии химического факультета МГУ А.Л. Николаевым и С.Е. Мaziной были проведены предварительные исследования полученных соединений (рис. 20) на сонодинамическую активность. Цитотоксический эффект двух полученных соединений был исследован на клетках *Staphylococcus aureus* (золотистый стафилококк). Бактериальную культуру выращивали на гелевой среде PCA Standard Methods agar при температуре 37°C. Для опыта готовили суспензию клеток бактерий в стерильном изотоническом растворе хлорида натрия, смывая бактериальные клетки с гелевого субстрата в раствор. Пять мл суспензии бактериальных клеток и экспериментального вещества вносили в сосуд со звукопрозрачным дном. Сосуд помещали в термостатируемую ванну с водой при температуре 37°C над ультразвуковым излучателем (0.88 МГц) и подвергали суспензию ультразвуковому воздействию 5 мин при интенсивностях ультразвука 1.5 Вт/см². Затем 1 мл суспензии переносили на стерильную среду в чашку Петри со средой культивирования. Чашки Петри

помещали в воздушный термостат. Температура в термостате для культивирования бактерий составляла 37°C. Результат бактериального роста оценивали через 24 часа, подсчитывая количество колониеобразующих единиц в опытных и контрольных образцах. Эксперименты проводили в двухкратной повторности. Итоговый результат оценивался в процентном соотношении контроль/опыт.

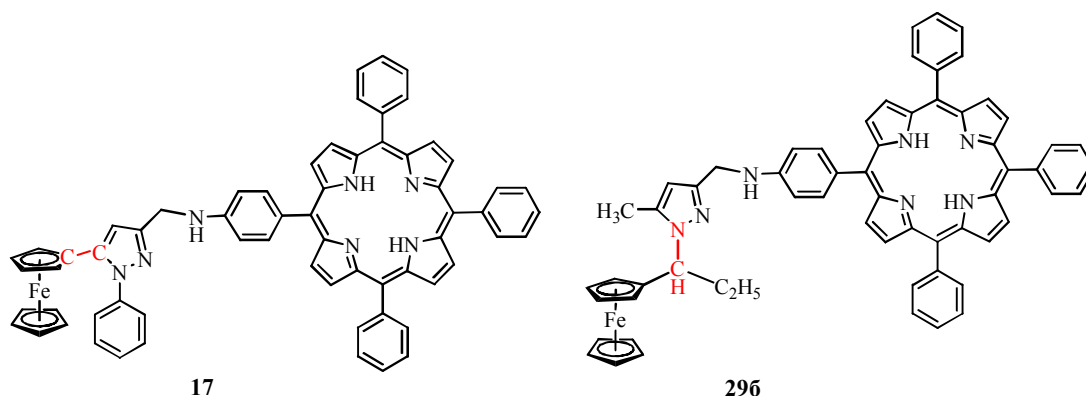


Рисунок 20.

Выявлен собственный цитотоксический эффект этих соединений. При воздействии ультразвука отмечено усиление эффекта. Эффекты исследовались в двух концентрациях 20 мкМ и 40 мкМ. Больший цитотоксический эффект проявило соединение **296**. Эффект оказался настолько выраженным, что в концентрации 40 мкМ даже без воздействия ультразвука выживших клеток не остаётся.

Таблица 5.

№ соед.	Концентрация 2x10 ⁻⁵ M		Концентрация 4x10 ⁻⁵ M	
	Выжившие клетки, %			
	Без ультразвука	Ультразвук	Без ультразвука	Ультразвук
17	79	59	38	20
296	66	30	0	0

Таким образом, результаты биологических испытаний свидетельствуют о принципиальной возможности использования ферроценилпиразолпорфиринов для сонодинамической терапии онкологических заболеваний.

ГЛАВА 3. ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНАЯ ЧАСТЬ

1. Реагенты и приборы

Растворители предварительно высушены и абсолютизированы по стандартным методикам и перегнаны непосредственно перед применением (некоторые в атмосфере аргона). Ферроцен, ацетилферроцен – реактивы Редкинского опытного завода; алюмогидрид лития, триацетоксиборгидрид натрия, безводный хлорид алюминия, йодистый метил, тетраметилметилендиамин, бензоилхлорид, пропионилхлорид, *трет*-бутилат калия, дейтерохлороформ, пиррол, пропионовая и трифторуксусная кислоты (99.5%) – реактивы фирмы «Acros Organics»; гидроксид калия, гидроксид натрия, диметилсульфоксид, ортофосфорная кислота, трифторуксусная кислота, сульфат натрия, сульфат магния, хлорид кальция, метилен хлористый, хлороформ, аммоний хлористый, диэтиловый эфир, этилацетат, ацетон, метиловый спирт, этиловый спирт – реактивы фирмы «РЕАХИМ».

Масс-спектры получены методом электронного удара на приборе “FINNIGAN POLARIS” Q, температура ионизационной камеры 250°C, энергия ионизирующих электронов 70 эВ, а также методом электрораспыления на приборе “THERMO FINNIGAN” в стандартных условиях (MeCN, 4.5 кВ). Спектры ЯМР регистрировались на спектрометре “AVANCE” с рабочими частотами 400 и 300 МГц для протонов, и 100 и 75 МГц – для ядер ^{13}C , на приборе “Bruker DRX-500” с рабочими частотами 500.13 МГц и 125.76 МГц для протонов и ядер ^{13}C , соответственно, в дейтерохлороформе и DMSO- d_6 при 30°C. Для калибровки были взяты сигналы ^{13}C и остаточных протонов дейтерорастворителей. Двумерные спектры COSY, HSQC и HMBC регистрировали с применением градиентной методики.

ИК-спектры регистрировали на спектрометре UR-20 фирмы «Карл Цейс»

Углы оптического вращения $[\alpha]_D$ измеряли на приборе «PerkinElmer 341» при постоянной температуре, $\lambda = 589$ нм, длина кюветы $l = 1$ дм, $T = 25^\circ\text{C}$.

Рентгеноструктурные исследования выполнены на дифрактометрах “Siemens P3/PC”, “Bruker SMART”, “Bruker APEX II CCD”, коррекция адсорбции не применялась. После усреднения эквивалентных отражений экспериментальный массив из независимых отражений использовали для расшифровки и уточнения структуры. Структура решена прямым методом и уточнена по F^2_{hkl} полноматричным МНК в анизотропном приближении для неводородных атомов и в изотропном – для атомов водорода. Все расчеты выполнены по комплексу программ “SHELXTL PLUS 5”.

Для некоторых соединений были выполнены исследования методом циклической вольт-амперометрии, которые проводили в трехэлектродной электрохимической ячейке с неразделенным катодным и анодным пространством в атмосфере сухого аргона в 0.05 М растворе Bu_4NPF_6 в ацетонитриле. Потенциалы измеряли относительно водного насыщенного каломельного электрода, отделённого от исследуемого раствора в ячейке мостиком, заполненным раствором фонового электролита. Вспомогательным электродом служила платиновая пластинка, расположенная в ячейке. В качестве рабочего электрода использовали торцевую часть стеклоуглеродного стержня, впаянного в стекло (площадь диска составляла 2мм^2). Циклические вольтамперограммы регистрировали с использованием потенциала ICP-Pro M. Скорость развертки потенциала составляла 200 мВ/с. Концентрация исследуемых соединений 2×10^{-3} М.

Для разделения рацематов использовали метод высокоэффективной жидкостной хроматографии (ВЭЖХ). В качестве стационарной фазы использовали карбаматные произвольные целлюлозы и амилозы. («Chiracel OD», «3-AmyCoat»). Скорость подачи элюента 1 мл/мин. Для регистрации использовали УФ-детектор с рабочей длиной волны 254 нм. Размеры сечения колонки 250 мм х 4мм. Все соединения растворяли в элюенте (гексан/изопропанол = 9/1). Объем исследуемого раствора 20 мкл. Для

обработки полученных данных применяли программно-аппаратный комплекс «ЭКОХРОМ».

Индивидуальность веществ определяли с помощью ТСХ на пластинках с SiO₂ марки “Silufol UV 254”, “Sorbfil” и “25 DC-Alufolien; Kieselgel 60 F₂₅₄”. Для хроматографического разделения соединений использовали оксид алюминия по Брокману нейтральный II степени активности («Reanal», Венгрия), силикагель: Kieselgel 60 F₂₅₄ («Merk», Германия), Kieselgel 0.035 – 0.070 90Å («Acros», Бельгия).

2. Получение 5-(*пара*-аминофенил)-10,15,20-трифенилпорфирина (3)

5,10,15,20-Тетрафенилпорфирин (1) [128]

Смесь 12.8 мл (0.20 моль) пиррола и 20.3 мл (0.20 моль) бензальдегида прибавляли по каплям к 600 мл кипящей пропионовой кислоты при интенсивном перемешивании. После 45 минут кипячения раствор охлаждали. Выпавший через 48 ч осадок отфильтровывали, промывали метиловым спиртом, горячей водой и высушивали в вакууме.

Кристаллы синего цвета. Выход: 18.1%. R_f 0.81 (гексан: этилацетат-3:1). Электронный спектр (λ_{max} , нм): 418, 515, 549, 589, 647 (Лит. данные (в пиридине, λ_{max} , нм): 420, 515, 549, 591, 646).

5-(пара-Нитрофенил)-10,15,20-трифенилпорфирин (2)[129]

0.0005 Моль (0.307 г) ТФП и 0.0005 моль (0.0345г) NaNO₂ растворяли в трифторуксусной кислоте (15 мл) и перемешивали при комнатной температуре в течение 15 минут. Далее реакционную массу выливали в стакан со льдом (50мл) и нейтрализовывали водным раствором аммиака. Продукт экстрагировали метилен хлоридом. Вещество сушили над Na₂SO₄. Растворитель удаляли в вакууме водоструйного насоса. Вещество очищали с помощью колоночной хроматографии на силикагеле. хлороформ:гексан-2:1. Выход: 94%. R_f 0.24 (хлороформ:гексан-2:1). ИК-спектр (в пленке, ν , см⁻¹): 3318 (NH), 3057 (аром. C-H), 1595 (C=C), 1518 (вал. NO₂), 1346 (вал. NO₂). ¹H-ЯМР (CDCl₃, 300δ, м.д.): -2.74 (с, 1H, NH), 7.75 – 7.84 (м, 9H, 9CH, Ph),

8.23 (д, 6H, 6CH, Ph, $J = 6$), 8.39 (д, 2H, 2CH, Ph, $J = 9$), 8.62 (д, 2H, 2CH, Ph, $J = 9$), 8.75 (д, 2H, 2CH, Py¹, $J = 6$ Гц), 8.89 – 8.93 (м, 6H, 6CH, Py).

5-(пара-Аминофенил)-10,15,20-трифенилпорфирин (3)[130]

К раствору 0.233 г (1.5 ммоль) хлорида олова в 58.3 мл концентрированной соляной кислоты прибавляли 0.824 г (1.25 ммоль) 5-(пара-нитрофенил)-10,15,20-трифенилпорфирина. Реакционную массу перемешивали в течение 1.5 ч. при температуре 70°C. Процесс контролировали с помощью ТСХ на пластине Sorbfil в системе гексан:этилацетат-3:1. По окончании реакции раствор нейтрализовывали разбавленным водным раствором аммиака до слабокислой среды, промывали водой, экстрагировали хлороформом. Органическую фракцию сушили над Na₂SO₄. растворитель удаляли в вакууме водоструйного насоса.

Выход 98.4 %. Порошок фиолетового цвета. R_f 0.20 (гексан:этилацетат-3:1). Спектр ЯМР ЯМР ¹H (CDCl₃, 300δ, м.д.): -2.74 (с, 1H, NH); 7.07 – 7.09 (д, 2H, 2CH, *o*-Ph-NH, $J = 6$ Гц); 7.74 – 7.79 (м, 9H, 9CH, Ph); 8.00 – 8.03 (д, 2H, 2CH, *m*-Ph-NH, $J = 9$ Гц); 8.22 – 8.24 (д, 6H, 6CH, Ph, $J = 6$ Гц); 8.85 (с, 6H, 6CH, Py); 8.95 – 8.96 (д, 2H, 2CH, Py, $J = 3$ Гц).

3. Получение ферроценовых спиртов

α-Гидроксиметилферроцен (26a)[131]

Синтезирован из иодметилата N,N-диметиламинометилферроцена под действием водного раствора гидроксида натрия при кипячении в течении 6 часов. Выход 61%. Светло-оранжевые иглы, т.пл. 75-76°C (лит. [131]: 74-76°C). Масс-спектр (ЭУ), m/z ($I_{отн.}$, %): 216 (73) [M]⁺. ИК-спектр (табл. КВг, ν, см⁻¹): 3120-3040; 1495; 1422; 1395; 1257; 1112; 1055; 1015; 930; 890; 830. Спектр ЯМР ¹H (CDCl₃, 300 МГц, δ, м.д.): 1.76 (с, 1H, OH); 4.21 – 4.44 (м, 9H, Fc); 4.50 (с, 2H, CH₂). Спектр ЯМР ¹³C (CDCl₃, 75 МГц, δ, м.д.): 60.78 (CH₂); 68.03; 76.72; 77.14; 77.58; 88.34 (^{*ipso*}Cp²); 88.38 (Cp).

¹ Py – здесь и далее - пиррол

² Cp - цикlopentadiенил

α -Гидроксиэтилферроцен (26б)[132]

Выход 87%. Светло-оранжевые кристаллы, т.пл. 73-74°C (лит. [132]: т.пл. 72-73°C). Масс-спектр (ЭУ), m/z ($I_{\text{отн}}$, %): 230 (31) $[M]^+$. ИК-спектр (табл. KBr, ν , см^{-1}): 3600-3200; 2980; 1320; 1110-1000; 880-820; 480. Спектр ЯМР ^1H (CDCl_3 , 300 МГц, δ , м.д.): 1.43 (д, 3H, CH_3); 3.52 (д, 1H, OH); 4.00 – 4.25 (м, 9H, Fc); 4.62 (м, 1H, CH).

α -Гидроксипропилферроцен (26в)

Получен аналогично α -гидроксиэтилферроцену. Выход 90 %. Оранжевые кристаллы, т.пл. 33°C. Масс-спектр (ЭУ), m/z ($I_{\text{отн}}$, %): 244 (23) $[M]^+$. ИК-спектр (табл. KBr, ν , см^{-1}): 3120-3140; 2780; 1395; 1112; 1015; 930; 890; 830; 476. Спектр ЯМР ^1H (CDCl_3 , 300 МГц, δ , м.д.): 1.53 (с, 3H, CH_3); 2.43 (м, 2H, CH_2); 3.32 (д, 1H, OH); 4.02-4.35 (м, 9H, Fc); 5.42 (м, H, CH).

α -Гидроксibenзилферроцен

Получен аналогично α -гидроксиэтилферроцену. Выход 83%. Оранжевые кристаллы, т.пл. 80-81°C, т.пл.(лит.) 80-83 °C [133]. Масс-спектр (ЭУ), m/z ($I_{\text{отн}}$, %): 292 (67) $[M]^+$. ИК-спектр (табл. KBr, ν , см^{-1}): 3230-3000; 1380; 1209; 1110; 1015; 870; 832; 490. Спектр ЯМР ^1H (CDCl_3 , 300 МГц, δ , м.д.): 1.53 (с, 3H, CH_3); 2.43 (м, 2H, CH_2); 2.52 (с, 1H, OH); 4.18-4.20 (м, 9H, Fc); 5.46 (м, H, CH); 7.20-7.41 (м, 5H, Ph).

1-Ферроценилэтилацетат[134]

К раствору 0.087 моль (20.1 г) ферроценилэтанола в безводном пиридине (66 мл) прибавляли 0.22 моль (26.2 мл) свежеперегнанного уксусного ангидрида. Реакционную массу перемешали до получения раствора и оставили на сутки в тёмном месте, после чего реакционную массу упаривали в вакууме до минимального объёма и затем растворяли в диэтиловом эфире. Полученный раствор перомывали холодным NaCl (3x100 мл) и сушили над Na_2SO_4 . Растворитель удаляли в вакууме. Продукт сублимировали в вакууме масляного насоса при температуре 85°C.

Выход 82%. Жёлтые кристаллы, т.пл. 67°C (т.пл. (*лит*) 68 [134]). Масс-спектр (ЭУ), m/z ($I_{\text{отн}}$, %): 272 (21) $[M]^+$. ИК-спектр (табл. KBr, ν , см^{-1}): 3100; 3020-2920; 1730 (CO); 1380; 1240; 1080-1010; 950; 850-820; 520; 480. Спектр ЯМР ^1H (CDCl_3 , 300 МГц, δ , м.д.): 1.52 (д, 3H, CH_3); 2.00 (с, 3H, CH_3); 4.11-4.18 (м, 9H, Fc); 5.82 (кв, 1H, CH).

Диметиламиноэтилферроцен [134]

К раствору 0.066 моль (18г) 1-ферроценилэтилацетата в метаноле (360 мл) добавили 63мл 40% водного раствора диметиламина. Перемешивали до однородной массы и оставляли реакционную смесь на двое суток. Затем добавляли лёд (1 л). Цвет раствора менялся от тёмно-коричневого до жёлтого. Продукт экстрагировали эфиром, затем из эфирного слоя экстрагировали раствором 8.5% H_3PO_4 (450 мл). Водный слой промывали эфиром (100мл) и нейтрализовывали (по универсальному индикатору) 20% раствором NaOH до pH 8. продукт экстрагировали эфиром, сушили над Na_2SO_4 . Растворитель удаляли в вакууме водоструйного насоса.

Выход 75%. Масло коричневого цвета. Масс-спектр (ЭУ), m/z ($I_{\text{отн}}$, %): 257 (51) $[M]^+$. ИК-спектр (табл. KBr, ν , см^{-1}): 3100; 3000-2920; 1730-1660; 1480-1430; 1270-1240; 1140-1080; 860; 520-470. Спектр ЯМР ^1H (CDCl_3 , 300 МГц, δ , м.д.): 1.53 (д, 3H, CH_3); 2.11 (с, 6H, CH_3); 4.14-4.20 (м, 9H, Fc); 5.22 (кв, 1H, CH).

Разделение диметиламиноэтилферроцена на энантиомеры [135]

К раствору 0.05 моль (12.7 г) диметиламиноэтилферроцена в метаноле (24мл) добавили раствор 0.05 моль (8.7 г) (+)-винной кислоты в метаноле (24 мл) при 55°C. Полученную смесь охлаждали до комнатной температуры и оставляли на ночь. Осадок отделяли и кристаллизовали дважды из метанола. Полученную соль растворяли в воде, добавляли щелочной раствор KOH до появления маслянистого образования, экстрагировали эфиром. После удаления растворителя получили 4.3 г (-)-диметиламиноэтилферроцена.

Выход 67%. $[\alpha]_{\text{D}}^{20}$ -11.6 (с, 2.3; метанол) ($[\alpha]_{\text{D}}^{20}$ (*лит*)-14.1 (с, 1.6; этанол).

Маточный раствор упаривали до $\frac{1}{4}$ от исходного объёма добавили метиловый эфир до прекращения выделения осадка. Выпавший осадок отделяли и перекристаллизовывали дважды из смеси вода : ацетона = 1 : 10. Полученную соль другого энантиомера растворили в воде, добавили щелочной раствор КОН до образования масла. Экстрагировали диэтиловым эфиром. Получили 4.5 г (+)-диметиламиноэтилферроцена.

Выход 71%. $[\alpha]^{20}_D +10.8$ (с, 0.4; метанол).

Иодметилат S(-)-диметиламиноэтилферроцена [134]

Раствор 0.011 моль (2.85 г) S(-)-диметиламиноэтилферроцена в безводном ацетоне (60 мл) охладили до 0°C, затем при перемешивании добавляли по каплям 0.055 моль (3.43 мл) метилиодида. Реакционную смесь перемешивали в течение 40 минут при температуре 0°C, после чего к реакционной массе добавляли эфир (100 мл). Продукт выделялся в виде масла, которое при стоянии закристаллизовалось. Кристаллы были отфильтрованы и высушены.

Выход 93%. $[\alpha]^{20}_D -25.7$ (с, 1.6; метанол) (*лит.* ($[\alpha]^{20}_D -32.5$ (с, 1.4; ацетонитрил).

S(+)- α -Ферроценилэтанол [134]

Раствор 0.011 моль (4.50 г) S(-)-иодметилата диметиламиноэтилферроцена в водном 50% ТГФ (60мл) выдерживали при перемешивании 2 часа. К реакционной смеси добавляли 50мл воды, экстрагировали эфиром, промывали водой и сушили над Na₂SO₄. Растворитель удаляли в вакууме. Продукт кристаллизовали из гексана.

Выход 80% (ее 97%), $[\alpha]^{25}_D +30.1$ (с, 1.1, метанол) (*лит.* ($[\alpha]^{20}_D +30.5$, с 1.1, бензол) [134]). Желто-оранжевые кристаллы, т.пл. 72-74°C. (т.пл. (*лит.*) 72-73°C) [134]). R_f (метиленхлорид) 0.68. Получено, %: С, 62.71, Н, 6.14. Вычислено, %: С, 62.65, Н, 6.13, C₁₂H₁₄FeO. Масс-спектр (ЭУ), m/z ($I_{отн}$, %): 230 $[M]^+$ (58%). Спектр ЯМР ¹H (CDCl₃, 300 МГц, δ , м.д.): 1.43 (д, 3H, CH₃); 3.53 (д, 1H, OH); 4.0 – 4.27 (м, 9H, Fc), 4.60 (кв, 1H, CH). ИК-спектр (KBr) ν , см⁻¹ : 3600 – 3200, 2980, 1320, 1110 – 1000, 880 – 820, 480.

4. Получение 3-ферроценил-1-арил-1H-пиразол-4-альдегидов

1-Фенил-3-ферроценил-1H-пиразол-4-карбальдегид (7a)

К раствору ацетилферроцена 0.1 моль (22.8 г) и фенилгидразина 0.11 моль (12 г) в 100 мл абсолютного этанола добавляли каталитическое количество ледяной уксусной кислоты (2к.). Полученную смесь перемешивали при кипении 1.5 часа, после чего охлаждали до комнатной температуры. Выпавший осадок отфильтровывали, промывали холодным этанолом и сушили над CaCl_2 в вакуумном эксикаторе в течение 1 часа. Полученный гидразон растворяли в абсолютном ДМФА (150 мл). Раствор, охлаждённый на ледяной бане, барботировали аргоном в течение 20 минут, после чего к нему добавляли по каплям POCl_3 0.28 моль (23 мл). Полученную смесь перемешивали в течение суток при комнатной температуре. Реакционную массу выливали в ледяную воду (200 мл) и гидролизывали раствором Na_2CO_3 (250 г) в 1 л воды. Выпавший альдегид отфильтровывали, промывали водой и сушили. Продукт очищали переосаждением диэтиловым эфиром из 20 мл бензола. Целевое вещество сушили в вакууме над безводным CaCl_2 .

Выход 75%. Жёлтый порошок, т.пл. 118°C (т.пл. (лит) $[136]$ 118°C). Масс-спектр (ЭУ), m/z ($I_{\text{отн.}}$, %): 356 $[\text{M}]^+$ (100%). ИК-спектр (KBr, ν , cm^{-1}): 1666 (CO). Спектр ЯМР ^1H (CDCl_3 , 500 МГц, δ , м.д.): 4.15 (с, 5H, Cp); 4.42 (с, 2H, 2CH); 4.96 (с, 2H, CH); 7.37 (т, 1H, CH); 7.94 (т, 2H, CH); 7.76 (д, 2H, CH); 8.44 (с, 1H, CH); 10.32 (с, 1H, CHO).

1-(Нафталин-1-ил)-3-ферроценил-1H-пиразол-4-карбальдегид (7b) [91].

К раствору ацетилферроцена 10.00 ммоль (2.28 г) и гидрохлорида β -нафтилгидразина 10.65 ммоль (1.95 г) в этаноле (10 мл) добавляли метилат натрия 10.6 ммоль (0.57 г). Смесь кипятили в течение 1.5 ч, после чего охлаждали до комнатной температуры. Осадок отфильтровывали, промывали холодным этанолом (5 мл), сушили в течение часа в вакуумном эксикаторе над CaCl_2 . Получившийся осадок растворяли в ДМФА (15 мл), через раствор барботировали аргон в течение 20 минут, и охлаждали на ледяной бане. К

смеси добавляли POCl_3 27.22 ммоль (2.25 мл). Реакционную массу перемешивали при комнатной температуре в течение 18 часов. Смесь выливали в стакан со льдом (30 г) и H_2O (30 мл), полученный раствор медленно гидролизывали раствором Na_2CO_3 , (40 г в 100 мл воды). Осадок отфильтровывали, промывали водой. Продукт очищали с помощью колоночной хроматографии (SiO_2 , система бензол).

Выход 65% (относительно исходного ацетилферроцена). Тёмно-оранжевые кристаллы, т.пл. $190 - 192^\circ\text{C}$. R_f 0.28 (бензол). Найдено: C, 70.69, H, 4.44, Fe, 13.50%, вычислено % для $\text{C}_{24}\text{H}_{18}\text{FeN}_2\text{O}$: C, 70.90, H, 4.43, Fe, 13.79%. Масс-спектр (ЭУ), m/z ($I_{\text{отн}}$ (%)): 406 $[\text{M}]^+$ (100%). ИК-спектр (KBr, ν , cm^{-1}): 1668 (CO). Спектр ЯМР ^1H (CDCl_3 , 500 δ , м.д.): 4.23 (с, 5H, Cp); 4.50 (с, 2H, Cp); 5.04 (с, 2H, Cp); 7.62 (м, 2H, Nf); 7.95 (м, 4H, Nf); 8.28 (с, 1H, Nf); 8.65 (с, 1H, Pz); 10.41 (с, 1H, CHO). Спектр ЯМР ^{13}C (CDCl_3 , 126 δ , м.д.): 69.14; 69.41; 69.99; 76.17; 117.69; 118.56; 123.23; 126.95; 127.74; 128.31; 130.23; 132.06; 132.80; 133.84; 136.80; 142.42; 185.00.

5. Получение сложных эфиров

Этиловый эфир ферроценоилтировиноградной кислоты (9) [92]

К суспензии 24.6 г (0.22 моль) *трет*-бутилата калия в бензоле (300мл) добавляли 45.6 г (0.2 моль) ацетилферроцена. При перемешивании и слабом кипячении добавляли по каплям 27 мл (0.22 моль) диэтилоксалата. Реакционную массу кипятили при перемешивании в течение 2 часов, затем охлаждали до комнатной температуры. Калиевую соль отфильтровывали, промывали диэтиловым эфиром и суспендировали в дихлорэтано, обрабатывали ледяной уксусной кислотой до $\text{pH} = 5$, промывали водой, насыщенным раствором NaHCO_3 и NaCl . Органические фракции сушили над Na_2SO_4 . Растворитель удаляли в вакууме водоструйного насоса. Выход: 80% (52.5 г). Выход 89%. Тёмно-фиолетовые кристаллы, т.пл. 77°C (т.пл. *лит.* $68 - 70^\circ\text{C}$ [138]). Масс-спектр (ЭУ), m/z ($I_{\text{отн}}$ (%)): 328 $[\text{M}]^+$ (100%). Спектр ^1H ЯМР (CDCl_3 , 500 МГц, δ , м.д.): 1.38 (т, 3H, CH_3 , $J = 7$ Гц); 4.19 (с, 5H, Cp); 4.34 (кв, 2H, CH_2 , $J = 7$ Гц); 4.62 (с, 2H, Cp); 4.85 (с, 2H, Cp); 6.54 (с, 1H, CH), 14.95

(уш.с. 1H, OH). Спектр ЯМР ^{13}C (CDCl_3 , 126 МГц, δ , м.д.): 14.0; 62.2; 69.3; 70.5; 73.4; 77.4; 100.0; 162.6; 163.6; 197.7.

Метил 3-оксо-3-ферроценилпропаноат (11)[137]

Получен по методике, аналогичной для соединения 9.

К суспензии 13.2 г (0.11 моль) *t*-BuOK в бензоле (150 мл) добавляли 22.8 г моль (0.1 моль) ацетилферроцена. К полученной суспензии при перемешивании и слабом кипячении добавляли по каплям 13.5 мл (0.11 моль) диметилтилоксалата. Реакционную массу перемешивали при кипячении в течение 6-ти часов, охлаждали до комнатной температуры. Калиевую соль отфильтровывали, промывали диэтиловым эфиром (300 мл), суспендировали в дихлорометане (150 мл), подкисляли уксусной кислотой до pH = 5. Реакционную массу промывали насыщенным раствором NaHCO_3 (100 мл) и водой (100 мл), сушили над Na_2SO_4 . Растворитель удаляли в вакууме водоструйного насоса.

Выход: 80%. Красные кристаллы, т.пл. 79 – 80°C. Масс-спектр (ЭУ) (m/z) ($I_{\text{отн}}$ (%)): 286 $[\text{M}]^+$ (100). Спектр ЯМР ^1H (CDCl_3 , 500 δ , м.д.): 3.77 (с, 2H, CH_2); 3.79(с, 3H, CH_3); 4.27 (с, 5H, Cr); 4.58 (с, 2H, Cr); 4.81(с, 2H, Cr). Спектр ЯМР ^{13}C (CDCl_3 , 126 δ , м.д.): 46.7; 52.4; 69.7; 70.1; 73.0; 78.2; 168.0; 195.9.

6. Получение сложных эфиров ферроценилпиразолкарбоновых кислот

Метил 5-ферроценил-1-фенил-1H-пиразол-4-карбоксилат (14)[137]

К 28.8 г (0.10 моль) метил 3-оксо-3-ферроценилпропаноата добавляли 26.8 мл (0.20 моль) диметилацетата *N,N*-диметилформамида. Реакционную массу перемешивали при кипячении в атмосфере аргона в течение 8 часов. Растворитель упаривали, к полученному метил 2-ферроценил-3-диметиламино-акрилату (12) добавляли 9.9 г (0.10 моль) фенилгидразина в этаноле (20 мл) и каталитическое количество уксусной кислоты. Реакционную массу кипятили при перемешивании в течение 4 часов, затем охлаждали до 0°C. Полученный осадок отфильтровывали, промывали

холодным абсолютированным ацетоном (10 мл) и сушили над Na_2SO_4 . Растворитель удаляли в вакууме водоструйного насоса.

Выход: 82%. Оранжевые кристаллы, т.пл. 155 – 157°C. Масс-спектр (ЭУ), (m/z) ($I_{\text{отн}}$ (%)): 386 $[\text{M}]^+$ (100). Спектр ЯМР ^1H (CDCl_3 , 300 δ , м.д.): 3.92 (с, 3H, CH_3); 4.04 (с, 5H, Cp); 4.23 (с, 2H, Cp); 4.53 (с, 2H, Cp); 7.28 (м, 2H, Ph); 7.38 (м, 3H, Ph); 8.09 (с, 1H, $\text{CH}(\text{Pz})$). Спектр ЯМР ^{13}C (CDCl_3 , 75 δ , м.д.): 51.3, 68.8, 69.9, 71.1, 72.6, 112.4, 126.3, 128.3, 128.8, 140.4, 143.0, 144.6, 163.2.

Общая методика для сложных эфиров ферроценилпиразолкарбоновых кислот

К раствору 5 ммоль этилового эфира ферроценилпировиноградной кислоты в этаноле (20 мл), в инертной атмосфере аргона добавляли 5.1 ммоль соответствующего арилгидразина. Реакционную массу кипятили при перемешивании в течение 4-х часов. По завершении реакции реакционную массу охлаждали до 0°C. Осадок отфильтровывали, промывали холодным этанолом (10 мл), перекристаллизовывали из метанола и сушили над Na_2SO_4 [92].

Этил 5-ферроценил-1-фенил-1H-пиразол-3-карбоксилат (13) [92]

Выход 95%. Оранжевые кристаллы, т.пл. 151 – 152°C. Масс-спектр (ЭУ), m/z ($I_{\text{отн}}$ (%)): 400 $[\text{M}]^+$ (100%). Спектр ЯМР ^1H (CDCl_3 , 500 МГц, δ , м.д.): 1.43 (т, 3H, CH_3 $J = 7.1$); 4.06 (с, 5H, Cp); 4.13 (с, 2H, 2CH); 4.19 (с, 2H, 2CH); 4.45 (кв, 2H, CH_2 $J = 7.1$); 7.03 (с, CH, Pz); 7.39 – 7.43 (м, 5H, Ar). Спектр ЯМР ^{13}C (CDCl_3 , 126 δ , м.д.): 14.4; 61.1; 68.6; 68.9; 69.8; 73.6; 108.4; 126.6; 128.8; 139.8; 143.8; 144.1; 162.3.

Этил 5-ферроценилизоксазол-3-карбоксилат [92]

Выход 86%. Тёмно-оранжевые кристаллы, т.пл. 92 – 93 °C. Масс-спектр (ЭУ), m/z ($I_{\text{отн}}$ (%)): 325 $[\text{M}]^+$ (100%). Вычислено для $\text{C}_{17}\text{H}_{18}\text{FeN}_2\text{O}_2$, H_2O , %: C, 56.00; O, 4.99; N, 4.08. Найдено, %: C, 55.69; O, 4.99; N, 4.09. Спектр ЯМР ^1H (CDCl_3 , 500 МГц, δ , м.д.): 1.43 (т, 3H, CH_3 $J = 7.2$ Гц); 4.14 (с, 5H, Cp); 4.44 (с, 2H, Cp); 4.46 (кв, 2H, CH_2 , $J = 7.2$ Гц); 4.77 (с, 2H, Cp); 6.54 (с, 1H, Az). Спектр

ЯМР ^{13}C (CDCl_3 , 126 МГц, δ , м.д.): 14.1; 62.1; 67.2; 69.9; 70.0; 70.4; 98.4; 156.7; 160.2; 173.8.

Этил 5-ферроценил-1-(3-фторфенил)-1H-пиразол-3-карбоксилат [92]

Выход 85%. Тёмно-оранжевые кристаллы, т.пл. 143 – 144 °С. Масс-спектр (ЭУ), m/z ($I_{\text{отн}}$ (%)): 418 $[\text{M}]^+$ (100%). Вычислено для $\text{C}_{22}\text{H}_{19}\text{FFeN}_2\text{O}_2$, %: С, 63.18; Н, 4.58; N, 6.70; Fe, 13.35. Найдено, %: С, 63.28; Н, 4.51; N, 6.69; Fe, 13.35. Спектр ЯМР ^1H (CDCl_3 , 500 МГц, δ , м.д.): 1.43 (т, 3H, CH_3 , $J = 7$ Гц); 4.10 (с, 5H, Cp); 4.19 (с, 2H, Cp); 4.24 (с, 2H, Cp); 4.44 (кв, 2H, CH_2 , $J = 7$ Гц); 7.03 (с, 1H, Pz); 7.12 – 7.18 (м, 3H, Ph); 7.38 (м, 1H, Ph). Спектр ЯМР ^{13}C (CDCl_3 , 126 МГц, δ , м.д.): 14.4; 61.1; 68.8; 69.0; 69.9; 73.4; 109.0; 113.9 (д, $J = 24.4$ Гц); 115.7 (д, $J = 21.0$ Гц); 122.1; 130.0 (д, $J = 8.8$ Гц); 141.0 (д, $J = 10.1$ Hz); 143.8; 144.4; 161.3 (д, $J = 249.1$ Гц), 162.4.

Этил 5-ферроценил-1-(2-хлорфенил)-1H-пиразол-3-карбоксилат [92]

Выход 84%. Жёлтый порошок, т.пл. 146°С. Масс-спектр (ЭУ), m/z ($I_{\text{отн}}$ (%)): 434 $[\text{M}]^+$ (100%). Вычислено для $\text{C}_{22}\text{H}_{19}\text{ClFeN}_2\text{O}_2$: С, 60.79; О, 4.41; N, 6.44; Fe, 12.85. Найдено: С, 60.64; О, 4.44; N, 6.29; Fe, 12.9. Спектр ЯМР ^1H (CDCl_3 , 500 МГц, δ , м.д.): 1.44 (т, 3H, CH_3 $J = 7$ Гц); 4.11 (с, 5H, Cp); 4.14 (уш.с, 2H, Cp); 4.22 (с, 2H, Cp); 4.45 (кв, 2H, CH_2 , $J = 7$ Гц); 7.02 (с, 1H, CH (Pz)); 7.42 – 7.51 (м, 3H, Ar); 7.57 (д, 1H, Ph, $J = 7.5$ Гц). Спектр ЯМР ^{13}C (CDCl_3 , 126 МГц, δ , м.д.): 14.4; 61.1; 67.7; 69.4; 70.2; 72.8; 106.9; 127.5; 130.0; 130.3; 131.1; 133.1; 137.9; 144.8; 145.4; 162.5.

Этил 5-ферроценил-1-(3-хлорфенил)-1H-пиразол-3-карбоксилат [92]

Выход 86%. Оранжевые кристаллы, т.пл. 121-122°С. Масс-спектр (ЭУ), m/z ($I_{\text{отн}}$ (%)): 434 $[\text{M}]^+$ (100%). Вычислено для $\text{C}_{22}\text{H}_{19}\text{ClFeN}_2\text{O}_2$: С, 60.79; О, 4.41; N, 6.44; Fe, 12.85. Найдено: С, 60.58; О, 4.39; N, 6.24; Fe, 12.6. Спектр ЯМР ^1H (CDCl_3 , 500 МГц, δ , м.д.): 1.44 (т, 3H, CH_3 $J = 7$ Гц); 4.12 (с, 5H, Cp); 4.18 (с, 2H, Cp); 4.25 (с, 2H, Cp); 4.45 (кв, 2H, CH_2 , $J = 7$ Гц); 7.04 (с, 1H, CH (Pz)); 7.23 (д, 1H, Ph, $J = 7$ Гц); 7.32 – 7.35 (м, 1H, Ar); 7.40 (д, $J = 7.5$ Hz, 1H, Ar); 7.50 (с, 1H, Ar). Спектр ЯМР ^{13}C (CDCl_3 , 126 МГц, δ , м.д.): 14.4; 61.2;

68.8; 69.1; 69.9; 73.4; 109.0; 124.6; 126.7; 129.0; 129.7; 134.5; 140.7; 143.9; 144.5; 162.4.

Этил 5-ферроценил-1-п-толил-1H-пиразол-3-карбоксилат [92]

Выход 91%. Оранжевые кристаллы, т.пл. 135 – 136 °С. Масс-спектр (ЭУ), m/z ($I_{\text{отн}}$ (%)): 414 $[M]^+$ (100%). Вычислено для $C_{23}H_{22}FeN_2O_2$: С, 66.68; О, 5.35; N, 6.76; Fe, 13.48. Найдено: С, 66.71; О, 5.38; N, 6.69; Fe, 13.2. Спектр ЯМР 1H ($CDCl_3$, 500 МГц, δ , м.д.): 1.44 (т, 3H, CH_3 , $J = 7$ Гц); 2.42 (с, 3H, CH_3); 4.07 (с, 5H, Cp); 4.14 (с, 2H, Cp); 4.20 (с, 2H, Cp); 4.46 (кв, 2H, CH_2 , $J = 7$ Гц); 7.02 (с, 1H, $CH(Pz)$); 7.24-7.26 (м, 4H, Ar). Спектр ЯМР ^{13}C ($CDCl_3$, 126 МГц, δ , м.д.): 14.4; 21.2; 61.0; 68.4; 68.9; 69.8; 73.5; 108.1; 126.4; 129.4; 137.4; 138.9; 143.7; 143.9; 126.2.

Этил 5-ферроценил-1-(4-метоксифенил)-1H-пиразол-3-карбоксилат [92]

Выход 86%. Тёмно-оранжевые кристаллы, т.пл. 170-171 °С. Масс-спектр (ЭУ), m/z ($I_{\text{отн}}$ (%)): 430 $[M]^+$ (100%). Вычислено для $C_{23}H_{22}FeN_2O_3$: С, 64.20; О, 5.15; N, 6.51; Fe, 12.98. Найдено: С, 64.41; О, 5.14; N, 6.54; Fe, 12.8. Спектр ЯМР 1H ($CDCl_3$, 500 МГц, δ , м.д.): 1.40 (т, 3H, CH_3 , $J = 7$ Гц); 3.86 (с, 3H, CH_3); 4.06 (с, 5H, Cp); 4.13 (с, 2H, Cp); 4.20 (с, 2H, Cp); 4.41 (кв, 2H, CH_2 , $J = 7$ Гц); 6.93 (д, 2H, Ar, $J = 8.3$ Гц); 7.00 (с, 1H, $CH(Pz)$); 7.29 (д, 2H, Ar, $J = 8.3$ Гц). Спектр ЯМР ^{13}C ($CDCl_3$, 126 МГц, δ , м.д.): 14.4; 55.5; 61.0; 68.4; 68.8; 69.8; 73.5; 107.8; 114.0; 128.0; 132.9; 143.8; 144.0; 159.9; 162.6.

Этил 1-(4-трет-бутилфенил)-5-ферроценил-1H-пиразол-3-карбоксилат [92]

Выход 92%. Жёлтые кристаллы, т.пл. 124-125 °С. Масс-спектр (ЭУ), m/z ($I_{\text{отн}}$ (%)): 456 $[M]^+$ (100%). Вычислено для $C_{26}H_{28}FeN_2O_2$: С, 68.43; О, 6.18; N, 6.14; Fe, 12.24. Найдено: С, 68.18; О, 6.10; N, 5.98; Fe, 11.6. Спектр ЯМР 1H ($CDCl_3$, 300 МГц, δ , м.д.): 1.36 (с, 9H, CH_3); 1.40 (т, 3H, CH_3 , $J = 7$ Гц); 4.08 (с, 5H, Cp); 4.18 (с, 2H, Cp); 4.22 (с, 2H, Cp); 4.41 (кв, 2H, CH_2 , $J = 7$ Гц); 7.00 (с, 1H, $CH(Pz)$); 7.29 (д, 2H, Ar, $J = 8.1$ Гц); 7.42 (д, 2H, Ar, $J = 8.1$ Гц). Спектр

ЯМР ^{13}C (CDCl_3 , 75 МГц, δ , м.д.): 14.4; 31.24; 34.71; 60.9; 68.5; 68.9; 69.9; 73.7; 108.1; 125.7; 126.0; 137.3; 143.7; 143.9; 152.2; 162.6.

7. Получение ферроценилпиразолкарбинолов

Общая методика

К суспензии (5 ммоль) алюмогидрида лития в 50 мл абсолютированном растворителе (1,4-диоксан, ТГФ или диэтиловый эфир) добавляли по каплям раствор (5 ммоль) соответствующего сложного эфира в 50 мл абсолютированного такого же растворителя. Полученную смесь перемешивали при кипячении в течение 1 часа. Избыток алюмогидрида лития разлагали насыщенным раствором NaCl (0.5 мл). Выпавшие соли отфильтровывали и промывали диэтиловым эфиром (50 мл). Раствор сушили над Na_2SO_4 . Растворитель удаляли в вакууме водоструйного насоса.

(5-Ферроценил-1-фенил-1H-пиразол-4-ил)метанол (схема 5)[92]

Выход 95%. Жёлтые кристаллы, т.пл. 148 – 149°C. Найдено % для $\text{C}_{20}\text{H}_{18}\text{FeN}_2\text{O}$: С, 67.06; Н, 5.06; N, 7.82; Fe, 15.59. Вычислено %: С, 67.19; Н, 4.89; N, 7.69; Fe, 15.56. Масс-спектр (ЭУ), m/z ($I_{\text{отн}}$ (%)): 358 $[\text{M}]^+$ (100). Спектр ЯМР ^1H (CDCl_3 , 500, δ , м.д.): 1.82 (т. 1H, OH, $J = 4.5$ Гц); 4.07 (с, 5H, Cr); 4.22, 4.24 (оба т, по 2H, Cr, $J = 1.7$ Гц), 4.94 (д, 2H, CH_2 , $J = 4.5$ Гц); 7.29-7.31 (м, 2H, Ph); 7.39-7.43 (м, 3H, Ph); 7.69 (с, 1H, $\text{CH}(\text{Pz})$). Спектр ЯМР ^{13}C (CDCl_3 , 126, δ , м.д.): 56.2; 68.6; 69.2; 69.6; 74.1; 119.5; 126.5; 128.2; 128.9; 139.3; 140.8; 140.9.

(5-Ферроценил-1-фенил-1H-пиразол-3-ил) метанол (схема 5) [92]

Выход 95%. Жёлтый порошок т.пл. 105 – 106 °C. Масс-спектр (ЭУ), m/z ($I_{\text{отн}}$ (%)): 358 $[\text{M}]^+$ (100%). Найдено (%): С, 65.94; Н, 5.04; N, 7.26. Вычислено % для $\text{C}_{20}\text{H}_{18}\text{FeN}_2\text{O} \cdot 1/3 \text{H}_2\text{O}$: С, 65.97; Н, 5.17; N, 7.69. Спектр ЯМР ^1H (CDCl_3 , 500 МГц, δ , м.д.): 2.67 (уш.с, 1 H, OH); 4.07 (с, 5H, Cr); 4.14 (с, 2H, Cr); 4.18 (с, 2H, Cr); 4.75 (с, 2H, CH_2); 6.53 (с, 1H, CH); 7.33-7.42 (м, 5H, Ph). Спектр

ЯМР ^{13}C (CDCl_3 , 126 МГц, δ , м.д.): 52.7; 67.8; 68.5; 69.2; 78.3; 118.4; 125.7; 127.6; 129.3; 140.1; 150.7; 155.2.

(5-Ферроценилизоксазол-3-ил)метанол [92]

Выход 90%. Тёмно-оранжевый порошок, т пл. 103 – 104°C. Вычислено для $\text{C}_{14}\text{H}_{13}\text{FeNO}_2$: С, 59.40; О, 4.63; N, 4.95; Fe, 19.73. Найдено: С, 59.22; О, 4.61; N, 4.65; Fe, 19.7. Спектр ЯМР ^1H (CDCl_3 , 500 МГц, δ , м.д.) 2.28 (уш.с, 1H, OH); 4.15 (с, 5H, Cp); 4.42 (с, 2H, Fc); 4.74 (с, 2H, CH_2); 4.79 (с, 2H, Cp); 6.22 (с, 1H, CH). Спектр ЯМР ^{13}C (CDCl_3 , 126 МГц, δ , м.д.): 57.1; 67.0; 68.5; 69.8; 70.8; 96.7; 163.7; 172.1.

(5-Ферроценил-1-(3-фторфенил)-1H-пиразол-3-ил) метанол [92]

Выход 90%. Тёмно-оранжевое масло. Масс-спектр (ЭУ), m/z ($I_{\text{отн}}$ (%)): 376 $[\text{M}]^+$ (100%). Спектр ЯМР ^1H (CDCl_3 , 300 МГц, δ , м.д.): 2.83 (уш.с, 1H, OH); 4.10 (с, 5H, Cp); 4.18 (с, 2H, Cp); 4.22 (с, 2H, Cp); 4.74 (с, 2H, CH_2); 6.55 (с, 1H, CH(Pz)); 7.03-7.11 (м, 2H, Ph); 7.29-7.39 (м, 2H, Ph). Спектр ЯМР ^{13}C (CDCl_3 , 75 МГц, δ , м.д.): 58.8; 68.7; 68.9; 69.8; 74.6; 105.8; 113.1 (д, $J = 14.5$ Гц); 114.6 (д, $J = 12.5$ Гц); 122.4; 129.7 (д, $J = 5.3$ Гц); 141.3 (д, $J = 5.7$ Гц); 142.8; 153.1; 161.3 (д, $J = 147.7$ Гц).

(1-(2-Хлорфенил)-5-ферроценил-1H-пиразол-3-ил) метанол [92]

Выход 94%. Оранжевое масло. Масс-спектр (ЭУ), m/z ($I_{\text{отн}}$ (%)): 392 $[\text{M}]^+$ (100%). Спектр ЯМР ^1H (CDCl_3 , 500 МГц, δ , м.д.): 3.32 (уш.с, 1H, OH); 4.02 (с, 5H, Cp); 4.03 (с, 2H, Cp); 4.11 (с, 2H, Cp); 4.64 (с, 2H, CH_2); 6.52 (с, 1H, CH(Pz)); 7.29-7.41 (м, 3H, Ar); 7.49 (д, Ar, $J = 7.5$ Гц). Спектр ЯМР ^{13}C (CDCl_3 , 75 МГц, δ , м.д.): 58.5; 67.4; 68.8; 69.8; 73.4; 103.3; 127.5; 130.1; 130.2; 130.7; 133.0; 138.1; 144.5; 153.6.

(1-(3-Хлорфенил)-5-ферроценил-1H-пиразол-3-ил)метанол [92]

Выход 90%. Оранжевое масло. Масс-спектр (ЭУ), m/z ($I_{\text{отн}}$ (%)): 392 $[\text{M}]^+$ (100%). Спектр ЯМР ^1H (CDCl_3 , 500 МГц, δ , м.д.): 3.20 (уш.с, 1H, OH); 4.10 (с, 5H, Cp); 4.16 (с, 2H, Cp); 4.22 (с, 2H, Cp); 4.73 (с, 2H, CH_2); 6.50 (с, 1H,

CH(Pz)); 7.16 (д, Ar $J = 7.5$ Гц); 7.26 – 7.30 (м, 1H, Ar); 7.32 (д, Ar, $J = 8.5$ Гц); 7.42 (с, 1H, Ar). Спектр ЯМР ^{13}C (CDCl_3 , 126 МГц, δ , м.д.): 58.6; 68.6; 68.8; 69.8; 74.5; 105.8; 124.0; 126.0; 127.9; 129.6; 134.3; 141.0; 142.9; 153.3.

*(5-Ферроценил-1-(*n*-толил)-1H-пиразол-3-ил)метанол [92]*

Выход 93%. Оранжевое масло. Масс-спектр (ЭУ), m/z ($I_{\text{отн}}$ (%)): 372 $[\text{M}]^+$ (100%). Спектр ЯМР ^1H (CDCl_3 , 500 МГц, δ , м.д.): 2.39 (с, 3H, CH_3); 3.39 (уш.с, 1H, OH); 4.05 (с, 5H, Cp); 4.13 (с, 2H, Cp); 4.16 (с, 2H, Cp); 4.71 (с, 2H, CH_2); 6.50 (с, 1H, CH(Pz)); 7.18 (д, 2H, Ar, $J = 8.5$ Гц); 7.30 (д, 2H, Ar, $J = 8.4$ Гц). Спектр ^{13}C (CDCl_3 , 126 МГц, δ , м.д.): 21.1; 58.7; 68.5; 69.7; 74.6; 104.7; 126.0; 129.3; 137.7; 138.1; 142.8; 152.6.

(5-Ферроценил-1-(4-метоксифенил)-1H-пиразол-3-ил) метанол [92]

Выход 96%. Оранжевый порошок, т.пл. 150-151°C. Масс-спектр (ЭУ), m/z ($I_{\text{отн}}$ (%)): 386 $[\text{M}]^+$ (100%). Спектр ЯМР ^1H (CDCl_3 , 500 МГц, δ , м.д.): 3.44 (уш.с, 1H, OH); 3.83 (с, 3H, CH_3); 4.05 (с, 5H, Cp); 4.12 (с, 2H, Cp); 4.17 (с, 2H, Cp); 4.71 (с, 2H, CH_2); 6.49 (с, 1H, CH(Pz)); 6.91 (д, 2H, Ar, $J = 8.8$ Гц); 7.25 (д, 2H, Ar, $J = 8.8$ Гц). Спектр ^{13}C (CDCl_3 , 126 МГц, δ , м.д.): 55.4; 58.6; 68.3; 68.5; 69.6; 74.4; 104.2; 113.8; 127.6; 133.2; 142.9; 152.4; 159.3.

(1-(4-трет-Бутилфенил)-5-ферроценил-1H-пиразол-3-ил) метанол [92]

Выход 85%. Тёмно-оранжевое масло. Масс-спектр (ЭУ), m/z ($I_{\text{отн}}$ (%)): 414 $[\text{M}]^+$ (100%). Спектр ЯМР ^1H (CDCl_3 , 500 МГц, δ , м.д.): 1.37 (с, 9H, CH_3); 2.04 (уш.с, 1H, OH); 4.08 (с, 5H, Cp); 4.17 (с, 2H, Cp); 4.20 (с, 2H, Cp); 4.75 (с, 2H, CH_2); 6.52 (с, 1H, CH(Pz)); 7.26 (д, 2H, Ar, $J = 8.3$ Гц); 7.42 (д, 2H, Ar, $J = 8.3$ Гц). Спектр ЯМР ^{13}C (CDCl_3 , 126 МГц, δ , м.д.): 31.3; 34.7; 58.8; 68.5; 68.6; 69.7; 74.6; 104.7; 125.6; 125.7; 137.5; 142.8; 151.4; 152.5.

1-N-(Ферроценилметил)-5-метил-3-пиразолкарбинол (37a).

Выход 96%. Жёлтый порошок. т.пл 116 – 117°C. Масс-спектр, m/z ($I_{\text{отн}}$, %): 310 (100) $[\text{M}]^+$. Спектр ЯМР ^1H (CDCl_3 , 400, δ , м.д.): 0.76 (1, 1H, OH); 2.20 (с, 3H, CH_3); 4.00 (с, 2H, CH_2); 4.09 (с, 5H, Cp); 4.17 (с, 5H, Cp); 4.23 (с, 2H,

Cp); 4.37 (с, 2H, Cp); 5.12 (с, 1H, CH₂); 6.65 (с, 1H, CH(Pz)). Спектр ЯМР ¹³C (CDCl₃, 75, δ, м.д.): 11.44 (CH₃); 49.25 (CH₂); 55.50 (-CH₂-OH); 68.32 (Cp); 68.47 (Cp); 68.77 (Cp); 69.03 (Cp); 83.31 (C^I Cp); 101.92 (CH(Pz)), 138.63 (C(Pz)-CH₃); 150.59 (C(Pz)-CH₂-).

1-N-(Ферроценилэтил)-5-метил-3-пиразолкарбинол (37б)

Выход 95%. Жёлтый порошок, т.пл 113-114°C. Масс-спектр, *m/z* (*I*_{отн.}, %): 324 (48) [*M*]⁺. Вычислено, %: C, 62.98; H, 6.22; Fe, 17.23; N, 8.64. Найдено, %: C, 63.51; H, 6.20; Fe, 16.90; N, 8.47. Спектр ЯМР ¹H (DMSO-d₆:CCl₄, 300, δ, м.д.): 1.80 (д, 3H, CH₃, *J* = 6 Гц); 2.34 (с, 3H, CH₃-Pz); 3.18 (с, 1H, OH); 4.12 (с, 2H, CH₂); 4.16 (с, 5H, Cp); 4.20 (уш. с, 2H, Cp); 4.38 (уш.с, 2H, Cp); 5.22 – 5.29 (кв, 1H, CH, *J* = 6 Гц); 5.94 (с, 1H, CH(Pz)). Спектр ЯМР ¹³C (DMSO-d₆:CCl₄, 76, δ, м.д.): 11.57 (CH₃); 20.91 (CCH₃-Pz); 52.66 (-CCH₂-Pz); 58.10 (CH); 66.90 (Cp); 67.28 (Cp); 67.70 (Cp); 67.99 (Cp); 68.93 (Cp); 90.64 (C^I Cp); 103.87 (CH(Pz)); 138.30 (C(Pz)-CH₃); 151.41 (C(Pz)-CH₂-).

S-(+)-1-N-(Ферроценилэтил)-5-метил-3-пиразолкарбинол (56a)

Выход 93 %, [*α*]_D²⁰, + 20.1 (с, 0.4, бензол), жёлтый порошок, т.пл. 112-113°C, (*ee* 97%).

1-N-(Ферроценилпропил)-5-метил-3-пиразолкарбинол (37в)

Выход 92%. Жёлто-оранжевый порошок, т.пл. 112-113°C. Масс-спектр, *m/z* (*I*_{отн.}, %): 338 (50) [*M*]⁺. Спектр ЯМР ¹H (DMSO-d₆:CCl₄, 300, δ, м.д.): 0.78 (т, 3H, -CH₂-CH₃, *J* = 6 Гц); 2.07 – 2.33 (м, 2H, -CH₂-CH₃); 2.37 (с, 3H, CH₃); 3.20 (с, 1H, OH); 4.08 (с, 5H, Fc); 4.10 (уш. с, 2H, CH₂); 4.21 (с, 1H, Fc); 4.26 (с, 1H, Fc); 4.41 (с, 2H, CH₂); 4.84 – 4.89 (дд, 1H, CH); 5.96 (с, 1H, CH(Pz)). Спектр ЯМР ¹³C (DMSO-d₆:CCl₄, 75, δ, м.д.): 11.45 (-CH₂-CH₃); 11.65 (CCH₃-C(Pz)); 28.53 (-CCH₂-CH₃); 58.16 (-CCH₂-Pz); 58.69 (CH); 67.05 (Cp); 67.48 (Cp); 67.61 (Cp); 67.90 (Cp); 68.79 (Cp); 90.64 (C^IFc); 103.37 (CH(Pz)); 138.30 (C(Pz)-CH₃); 151.72 (C(Pz)-CH₂-).

1-N-(Ферроценилфенилметил)-5-метил-3-пиразолкарбинол (37г)

Выход 90%. Тёмно-оранжевое масло. Масс-спектр, m/z ($I_{\text{отн.}}$, %): 386 (80) $[M]^+$. Спектр ЯМР ^1H (CDCl_3 , 400, δ , м.д.): 1.26 (с, 1H, OH); 2.25 (с, 3H, CH_3); 4.03 (с, 2H, CH_2); 4.08 (с, 5H, Fc); 4.15 (с, 2H, Fc); 4.19 (с, 2H, Fc); 4.77 (с, 1H, CH); 6.53 (с, 1H, $\text{CH}(\text{Pz})$); 7.19 – 7.42 (м, 5H, Ph). Спектр ЯМР ^{13}C (CDCl_3 , 100, δ , м.д.): 29.71 ($\text{CH}_3\text{-C}(\text{Pz})$); 59.16 ($\text{-CH}_2\text{-Pz}$); 68.65 (Cp); 68.71 (Cp); 68.85 (Cp); 69.83 (Cp); 74.69 (C^I Cp); 104.96 ($\text{CH}(\text{Pz})$); 127.29 (C_nPh); 128.16 (C_mPh); 128.84 (C_oPh); 140.14 (C^IPh); 142.93 ($\text{C}(\text{Pz})\text{-CH}_3$); 152.57 ($\text{C}(\text{Pz})\text{-CH}_2\text{-}$).

8. Получение ферроценилпиразолкарбальдегидов

Общая методика

К суспензии оксида марганца (IV) (10 ммоль) в абсолютном метилхлориде (10 мл), при интенсивном перемешивании, добавляли раствор (2 ммоль) соответствующего ферроценилпиразолкарбинола в абсолютном метилхлориде (10 мл). Реакционную суспензию перемешивали при комнатной температуре в токе аргона в течение 3 часов. После добавления диэтилового эфира (20 мл) реакцию останавливали, смесь отфильтровывали через Celite. Фильтрат сушили над Na_2SO_4 , упаривали в вакууме водоструйного насоса. [92]

5-Ферроценил-1-фенил-1H-пиразол-3-карбальдегид (15)

Выход 86%. Оранжевый порошок, т.пл. 142 °C. Найдено %: C, 67.52; H, 4.60; N, 7.76; Fe, 15.17. Вычислено % для $\text{C}_{20}\text{H}_{16}\text{FeN}_2\text{O}$: C, 67.44; H, 4.53; N, 7.68; Fe, 15.68. Масс-спектр (ЭУ), m/z ($I_{\text{отн.}}$ (%)): 356 $[M]^+$ (100%). ИК-спектр (KBr, ν , cm^{-1}): 1700 (CO). Спектр ЯМР ^1H (CDCl_3 , 300 МГц, δ , м.д.): 4.09 (с, 5H, Cp); 4.16 (с, 2H, Cp); 4.23 (с, 2H, Cp); 7.03 (с, 1H, CH); 7.37 – 7.41 (м, 5H, Ph); 7.47 – 7.49 (м, 3H, Ph); 10.04 (с, 1H, CHO). Спектр ЯМР ^{13}C (CDCl_3 , 126 МГц, δ , м.д.): 68.9; 69.1; 70.0; 73.5; 105.2; 126.0; 129.0; 139.6; 144.6; 151.5; 187.0.

5-Ферроценил-1-фенил-1H-пиразол-4-карбальдегид (16) [137]

Выход: 94%. Оранжевый порошок, т.пл. 137 – 138 °C. Найдено %: C, 67.44; H, 4.53; N, 7.86; Fe, 15.68%. Вычислено для $\text{C}_{20}\text{H}_{16}\text{FeN}_2\text{O}$: C, 67.54; H,

4.59; N, 7.77; Fe, 15.51. Масс-спектр (m/z): 356 $[M]^+$ (97). Спектр ЯМР 1H ($CDCl_3$, 500 δ , м.д.): 4.10 (с, 5H, Cp); 4.31 (с, 2H, Cp); 4.35 (с, 2H, Cp), 7.29 (м, 2H, Ph), 7.42 (м, 5H, Ph); 8.16 (с, 1H, CH(Pz)); 10.60 (с, 1H, CHO). Спектр ЯМР ^{13}C ($CDCl_3$, 126, δ , м.д.): 69.5; 70.3; 70.7; 71.5; 126.2; 128.8; 129.0; 139.6; 141.5; 146.4; 185.2.

5-Ферроценилизоксазол-3-карбальдегид (20a)[92]

Выход 87%. Оранжевый порошок, т. пл. 140-141 °С. Масс-спектр (ЭУ), m/z ($I_{отн}$ (%)): 281 $[M]^+$ (100%). Вычислено для $C_{14}H_{11}FeNO_2$: C, 59.82; O, 3.94; N, 4.98. Найдено: C, 59.74; O, 3.91; N, 4.95. ИК-спектр (KBr, ν , cm^{-1}): 1691 (CO). Спектр ЯМР 1H ($CDCl_3$, 500 МГц, δ , м.д.): 4.15 (с, 5H, Cp); 4.67 (с, 2H, Cp); 4.79 (с, 2H, Cp); 6.51 (с, 1H, Az); 10.16 (с, 1H, CHO). Спектр ЯМР ^{13}C ($CDCl_3$, 150 МГц, δ , м.д.): 67.3; 69.6; 70.0; 70.5; 94.7; 162.5; 174.3; 185.0.

5-Ферроценил-1-(4-фторфенил)-1H-пиразол-3-карбальдегид(20b) [92]

Выход 84%. Оранжевый порошок, т. пл. 118 – 120 °С. Масс-спектр (ЭУ), m/z ($I_{отн}$ (%)): 374 $[M]^+$ (100%). Вычислено для $C_{20}H_{15}FFeN_2O$: C, 64.20; O, 4.04; N, 7.49; Fe, 14.92. Найдено: C, 64.14; O, 4.05; N, 7.61; Fe, 15.0. ИК-спектр (KBr, ν , cm^{-1}): 1705 (CO). Спектр ЯМР 1H ($CDCl_3$, 500 МГц, δ , м.д.): 4.12 (с, 5H, Cp); 4.20 (с, 2H, Cp); 4.27 (с, 2H, Cp); 7.03 (с, 1H, CH(Pz)); 7.16 – 7.17 (м, 3H, Ph); 7.40 – 7.41 (м, 1H, Ph); 10.04 (м, 1H, CHO). Спектр ЯМР ^{13}C ($CDCl_3$, 126 МГц, δ , м.д.): 69.0; 69.2; 69.9; 73.3; 105.9; 113.4 (д, $J = 25.5$ Гц); 115.8 (д, $J = 21$ Гц); 130.2 (д, $J = 9$ Гц); 140.7 (д, $J = 10.5$ Гц); 144.6; 151.7; 161.5 (д, $J = 247.5$ Гц); 186.8.

5-Ферроценил-1-(2-хлорфенил)-1H-пиразол-3-карбальдегид

Выход 79%. оражевого кристаллы. т.пл. 134-135°С. Масс-спектр (ЭУ) (m/z), ($I_{отн}$ (%)): 356 (100) $[M]^+$. ИК-спектр (KBr, ν , cm^{-1}): 1700 (C=O). Спектр ЯМР 1H ($CDCl_3$, 500 δ , м.д. $J/Гц$): 4.31 (с, 5H, Cp); 4.20 (с, 2H, Cp); 4.29 (с, 2H, Cp); 7.04 (с, 1H, Pz); 7.24 (с, 1H, Ph); 7.36 – 7.49 (м, 3H, Ph); 10.04 (с, 1H, CHO). Спектр ЯМР ^{13}C ($CDCl_3$, 75 δ , м.д.): 68.90; 69.12; 69.99; 73.49; 105.28; 126.10; 129.13; 139.63; 144.70; 151.49; 187.17.

5-Ферроценил-1-(3-хлорфенил)-1H-пиразол-3-карбальдегид

Выход 80%. Оранжевые кристаллы, т.пл. 135-136°C. Масс-спектр (ЭУ) (m/z) ($I_{\text{отн}}$ (%)): 356 (100) $[M]^+$. ИК-спектр (KBr, ν , см^{-1}): 1700 (C=O). Спектр ЯМР ^1H (CDCl_3 , 500 δ , м.д. $J/\text{Гц}$): 4.09 (с, 5H, Cp); 4.16 – 4.17 (т, 2H, Cp, $J = 5$); 4.23 – 4.24 (с, 2H, Cp, $J = 5$); 7.03 (с, 1H, CH, Pz); 7.38 – 7.41 (м, 2H, Ph, $J = 15$); 7.47 – 7.48 (м, 2H, Ph, $J = 5$); 10.04 (с, 1H, CO). Спектр ЯМР ^{13}C (CDCl_3 , 126 δ , м.д.): 68.90; 69.12; 69.99; 73.49; 105.28; 126.10; 129.13; 139.63; 144.70; 151.49; 187.17.

5-Ферроценил-1-(n-толил)-1H-пиразол-3-карбальдегид

Выход 90%. Оранжевый порошок, т.пл. 140-141 °C. Масс-спектр (ЭУ), m/z ($I_{\text{отн}}$ (%)): 370 $[M]^+$ (100%) Вычислено для $\text{C}_{21}\text{H}_{18}\text{FeN}_2\text{O}$: C, 68.13; O, 4.90; N, 7.57; Fe, 15.2. Найдено: C, 68.19; O, 4.91; N, 7.44; Fe, 15.08. ИК-спектр (KBr, ν , см^{-1}): 1710 (CO). Спектр ЯМР ^1H (CDCl_3 , 300 МГц, δ , м.д.): 2.44 (с, 3H, CH_3); 4.08 (с, 5H, Cp); 4.16 (т, 2H, Cp, $J = 1.7$ Гц); 4.22 (т, 2H, Cp, $J = 1.7$ Гц); 7.01 (с, 1H, CH(Pz)); 7.27 (м, 4H, Ar); 10.03 (с, 1H, CHO). Спектр ЯМР ^{13}C (CDCl_3 , 76 МГц, δ , м.д.): 21.2; 68.7; 69.0; 69.9; 73.3; 104.9; 125.8; 129.6; 137.1; 139.2; 144.6; 151.3; 187.1.

5-Ферроценил-1-(4-метоксифенил)-1H-пиразол-3-карбальдегид (20)

Выход 87%. Оранжевый порошок, т.пл. 174 °C. Масс-спектр (ЭУ), m/z ($I_{\text{отн}}$ (%)): 386 $[M]^+$ (100%). ИК-спектр (KBr, ν , см^{-1}): 1703 (CO). Спектр ЯМР ^1H (CDCl_3 , 300 МГц, δ , м.д.): 3.87 (с, 3H, CH_3); 4.07 (с, 5H, Cp); 4.15 (с, 2H, Cp); 4.22 (с, 2H, Cp); 6.96 (д, 2H, Ar, $J = 8.6$ Гц); 6.99 (с, 1H, CH(Pz)); 7.30 (д, 2H, Ar, $J = 8.6$ Гц); 10.02 (с, 1H, CHO). Спектр ЯМР ^{13}C (CDCl_3 , 76 МГц, δ , м.д.): 55.5, 68.6, 69.0, 69.8, 73.2, 104.6, 114.1, 127.4, 132.6, 144.7, 151.2, 159.9, 187.1.

5-Ферроценил-1-(4-трет-бутилфенил)-1H-пиразол-3-карбальдегид

Выход 92%. Оранжевый порошок, т.пл. 169 – 170 °C. Масс-спектр (ЭУ), m/z ($I_{\text{отн}}$ (%)): 386 $[M]^+$ (100%). ИК-спектр (KBr, ν , см^{-1}): 1700 (CO). Спектр

ЯМР ^1H (CDCl_3 , 300 МГц, δ , м.д.): 1.38 (с, 9H, CH_3); 4.09 (с, 5H, Cp); 4.19 (т, 2H, Cp, $J = 1.9$ Гц); 4.24 (т, 2H, Cp, $J = 1.9$ Гц); 7.01 (с, 1H, $\text{CH}(\text{Pz})$); 7.29 – 7.34 (м, 2H, Ar); 7.46 – 7.50 (д, 2H, Ar, $J = 8.6$ Гц); 10.03 (с, 1H, CHO). Спектр ЯМР ^{13}C (CDCl_3 , 76 МГц, δ , м.д.): 31.3; 34.8; 68.8; 69.0; 69.9; 73.3; 104.9; 125.5; 126.0; 137.0; 144.6; 151.3; 152.4; 187.2.

1-N-(Ферроценилметил)-5-метил-3-пиразолкарбальдегид (38a)

Выход 95%. Жёлтый порошок, т. пл. 65-66°C. Масс-спектр, m/z ($I_{\text{отн.}}$, %): 308 (90) $[M]^+$. Спектр ЯМР ^1H (CDCl_3 , 400, δ , м.д.): 2.33 (с, 3H, CH_3); 4.18 (уш.с, 2H, Fc), 4.20 (с, 2H, Fc); 4.27 (уш.с, 2H, Fc); 5.10 (с, 2H, CH_2); 6.52 (с, 1H, $\text{CH}(\text{Pz})$); 9.91 (с, 1H, CHO). Спектр ЯМР ^{13}C (CDCl_3 , 100, δ , м.д.): 11.52 ($\text{CH}_3\text{-C}(\text{Pz})$); 50.13 (CH); 68.61(Fc); 68.66 (Fc); 68.91 (Fc); 82.19 (C^iFc); 105.34 ($\text{CH}(\text{Pz})$); 140.00 ($\text{C}(\text{Pz})\text{-CH}_3$); 150.05 ($\text{C}(\text{Pz})\text{-CO}$); 186.76 (CO).

1-N-(Ферроценилэтил)-5-метил-3-пиразолкарбальдегид (38б)

Выход 94%. Жёлтый порошок, т.пл. 108 – 109°C. Масс-спектр, m/z ($I_{\text{отн.}}$, %): 322 (100) $[M]^+$. Спектр ЯМР ^1H ($\text{DMSO-d}_6\text{:CCl}_4$, 300, δ , м.д.): 1.86 - 1.88 (д, 3H, CH_3 , $J = 6$ Гц); 4.16 (уш. с, 5H, Cp); 4.22 – 4.24 (м, 4H, Fc); 5.43 – 5.50 (м, 1H, CH); 6.49 (с, 1H, $\text{CH}(\text{Pz})$); 9.80 (с, 1H, Pz). Спектр ЯМР ^{13}C ($\text{DMSO-d}_6\text{:CCl}_4$, 76, δ , м.д.): 11.56 (CH_3); 20.90 ($\text{CH}_3\text{-Pz}$); 58.25 (CH); 66.91 (Cp); 67.28 (Cp); 67.75 (Cp); 68.02 (Cp); 68.95 (Cp); 90.63 (C^iCp); 103.88 ($\text{CH}(\text{Pz})$); 138.30 ($\text{C}(\text{Pz})\text{-CH}_3$); 152.80 ($\text{C}(\text{Pz})\text{-CH}_2\text{-}$), 187.00 (CO).

S-(+)-1-N-(Ферроценилэтил)-5-метил-3-пиразолкарбальдегид (38б)

Выход 93 %, $[\alpha]_{\text{D}}^{20}$, + 18.6 (с, 0.4, бензол), жёлтый порошок, т.пл. 109°C, (ее 97%).

1-N-(Ферроценилпропил)- 5-метил-3-пиразолкарбальдегид (38в)

Выход 93%. Жёлто-оранжевый порошок, т.пл. 108 – 109°C. Масс-спектр, m/z ($I_{\text{отн.}}$, %): 336 (75) $[M]^+$. Спектр ЯМР ^1H ($\text{DMSO-d}_6\text{/CCl}_4$, 300, δ , м.д.): 0.78 (т, 3H, CH_3 , $J = 6$ Гц); 2.19 – 2.32 (м, 2H, CH_2); 2.43 (с, 3H, CH_3); 3.31 (с, 1H, OH); 4.06 (с, 5H, Cp); 4.13 (с, 2H, CH_2); 4.24 (с, 2H, Cp); 4.29 (с, 2H, Cp); 5.08 – 5.12 (дд, 1H, CH); 6.53 (с, 1H, $\text{CH}(\text{Pz})$), 9.84 (с, 1H, CHO). Спектр ЯМР ^{13}C

(DMSO- d_6 /CCl $_4$, 76, δ , м.д.): 11.22 (-CH $_2$ - $\underline{\text{C}}$ H $_3$); 11.67 ($\underline{\text{C}}$ H $_3$ -C(Pz)); 28.63 (- $\underline{\text{C}}$ H $_2$ -CH $_3$); 59.90 (CH); 67.03 (Fc); 67.85 (Fc); 68.31 (Fc); 68.87 (Fc); 89.30 (C i Fc); 104.38 (CH(Pz)); 141.19 ($\underline{\text{C}}$ (Pz)-CH $_3$); 150.05 ($\underline{\text{C}}$ (Pz)-CO); 186.35 (CO).

1-N-(Ферроценил(фенил)метил)- 5-метил-3-пиразолкарбальдегид (382).

Выход 90%. Тёмно-оранжевое масло. Масс-спектр, m/z ($I_{\text{отн.}}$, %): 384 (70) $[M]^+$. Спектр ЯМР ^1H (CDCl $_3$, 400, δ , м.д., $J/\text{Гц}$): 2.30 (с, 3H, CH $_3$); 4.05 (с, 5H, Cp); 4.19 (с, 2H, Cp); 4.25 (с, 2H, Cp); 4.88 (с, 1H, CH); 6.22 (с, 1H, CH (Pz)); 7.18 – 7.33 (м, 5H, Ph), 9.81 (с, 1H, CHO). Спектр ЯМР ^{13}C (CDCl $_3$, 100, δ , м.д., $J/\text{Гц}$): 12.10 (CH $_3$); 62.48 (CH); 67.49 (Cp); 68.52 (Cp); 68.68 (Cp); 68.83 (Cp); 69.57 (Cp); 88.06 (C i Cp); 103.84 (CH(Pz)); 127.30 (C $_n$ Ph); 127.52 (C $_m$ Ph); 128.30 (C $_o$ Ph); 139.28 (C i Ph); 140.47 ($\underline{\text{C}}$ (Pz)-CH $_3$); 150.68 ($\underline{\text{C}}$ (Pz)-CO), 187.05 (CO).

9. Синтез 1,3- и 1,5-дифенилпиразол-4-карбальдегидов

1,3-Дифенил-4-формилпиразол (22)[139]

К раствору 12 г (0.1 моль) ацетофенона и 12 г (0.11 моль) фенилгидразина в абсолютном этаноле (100 мл) добавляли каталитическое количество ледяной уксусной кислоты (2 к.). Полученную смесь перемешивали при кипении в течение 1.5 часа, после чего охлаждали до комнатной температуры. Выпавший осадок отфильтровывали, промывали холодным этанолом и сушили над CaCl $_2$. Полученный гидразон растворяли в абсолютном ДМФА (150 мл). Раствор, охлаждённый на ледяной бане, барботировали аргоном в течение 20 минут, после чего к нему добавляли по каплям 23 мл (0.28 моль) POCl $_3$. Полученную смесь перемешивали в течение 4 часов при температуре 70-80°C. Реакционную массу выливали в ледяную воду (200 мл) и гидролизывали раствором K $_2$ CO $_3$ (250 г) до pH 11. Выпавший альдегид отфильтровывали, промывали водой и перекристаллизовывали из этанола.

Порошок кремового цвета. Выход 80%. т.пл. 146°C (т.пл.(лит) 145–147°C [139]). Масс-спектр (ЭУ), m/z ($I_{\text{отн.}}$, %): 248 (100) $[M]^+$. Спектр ЯМР ^1H (CDCl $_3$, 300 МГц, δ , м.д.): 7.37 (т, 1H, CH, Ph), 7.46 – 7.56 (м, 5H, 5CH, Ph), 7.79 – 7.85 (м, 4H, 4CH, Ph), 8.56 (с, 1H, CH); 10.07 (с, 1H, CHO).

1.5-Дифенилтиразол-4-карбальдегид (23)

Метил 1,5-дифенилтиразол-4-карбоксилат

В абсолютированном ТГФ (90 мл) суспендировали 0.1 моль (4 г) NaN, предварительно промытого гексаном. К полученной массе добавляли по каплям раствор 0.05 моль (5.83 мл) ацетофенона в 30 мл того же растворителя. Реакционную массу перемешивали в течение 30 минут при комнатной температуре, нагревали до 50°C и добавляли по каплям 25.3 мл (0.3 моля) диметилкарбоната. Смесь кипятили 4 часа, охлаждали до комнатной температуры. К загустевшей реакционной массе приливали 100 мл 3М уксусной кислоты, экстрагировали диэтиловым эфиром (3x100мл). Органические фракции объединяли и промывали последовательно 2x100мл насыщенными растворами NaHCO₃ и NaCl (2x100мл). Сушили над безводным Na₂SO₄, растворитель удаляли в вакууме. Полученный продукт в дальнейшем использовали без дополнительной очистки.

К продукту, полученному на предыдущей стадии, добавляли 6.7 мл (0.05 моль) диметокси-*N,N*-диметилметанамина. Реакционную массу перемешивали при кипячении в токе аргона в течение 5 часов. Растворитель удаляли в вакууме водоструйного насоса, к полученной ярко-оранжевой подвижной жидкости добавляли 4.95г (0.05 моль) фенилгидразина в этаноле и каталитическое количество уксусной кислоты. Реакционную массу кипятили при перемешивании в течение часа, охлаждали до комнатной температуры. Выпавший осадок отфильтровывали, промывали минимальным количеством холодного этанола, сушили над CaCl₂.

Выход: 68%. Масс-спектр (ЭУ), (m/z) (*I*_{отн} (%)): 278 (100) [M]⁺. Спектр ЯМР ¹H (CDCl₃, 300 δ, м.д.): 3.69 (с, 3H, CH₃); 7.15 – 7.40 (м, 10H, 2Ph), 8.09 (с, 1H, Pz). Спектр ЯМР ¹³C (CDCl₃, 76 δ, м.д.): 51.3, 96.2, 113.4, 125.6, 128.2, 128.9, 129.1, 129.4, 130.7, 139.3, 142.1, 145.4, 162.7.

1,5-Дифенилтиразол-4-метилкарбинол

К суспензии 0.57 г (0.015 моль) литийалюмогидрида в абсолютированном ТГФ (100 мл) добавляли по каплям раствор 2.78 г (0.01

моль) метил 1,5-дифенилпиразол-4-карбоксилата в том же растворителе (50 мл). Реакционную массу перемешивали при кипячении в токе аргона в течение 3 часов. Избыток литийалюмогидрида разлагали, добавляя по каплям насыщенный раствор NaCl. Соли отфильтровывали, промывали диэтиловым эфиром (2x50мл). Фильтрат сушили над Na₂SO₄. Растворитель отгоняли в вакууме водоструйного насоса.

Выход 52%. Белые кристаллы, т.пл. 149 – 150 °С. Масс-спектр (ЭУ), m/z ($I_{\text{отн}}$ (%)): 250 (100) $[M]^+$. Спектр ЯМР ¹H (CDCl₃, 300 δ, м.д.): 4.35-4.36 (д, 2H, CH₂, $J = 3$ Гц); 4.85 (т, 1H, OH, $J = 9$ Гц), 7.18 – 7.45 (м, 10H, 2Ph), 7.74 (с, 1H, Pz).

1,5-Дифенилпиразол-4-карбальдегид (23)

К раствору 2.5 г (0.01 моль) 1,5-дифенилпиразол-4-метилкарбинола в абсолютированном метиленхлориде (50 мл) добавляли 6.9 г (0.1 моль) MnO₂. Реакционную массу перемешивали в токе аргона в течение 3 часов. Смесь отфильтровывали на фильтре Шотта с небольшим количеством силикагеля. Растворитель отгоняли в вакууме водоструйного насоса. Сушили над Na₂SO₄. Выход 72%. Белые кристаллы, т.пл. 137 – 138°С. Масс-спектр (ЭУ), (m/z) ($I_{\text{отн}}$ (%)): 248 (38) $[M]^+$. Спектр ЯМР ¹H (CDCl₃, 300δ, м.д.): 7.21-7.52 (м, 10H, 2Ph); 8.18 (с, 1H, Pz); 9.67 (с, 1H, CHO).

10. Реакция ферроценилалкилирования

Общая методика

К смеси 1.0 ммоль гидроксиалкилферроцена и 1.0 ммоль соответствующего гетероцикла в хлористом метиле (1 мл) добавляли 0.18 мл (1.0 ммоль) 48%-ного водного раствора борфтористоводородной кислоты при интенсивном перемешивании. Перемешивали в течение 5–10 мин, после чего добавляли воду (10 мл) и диэтиловый эфир (10 мл). Полученную смесь промывали водой (2x50 мл), органический слой отделяли и сушили MgSO₄. Растворитель удаляли в вакууме водоструйного насоса. [103].

Этил 5-метил-1-N-(ферроценилметил)пиразол-3-карбоксилат (28a) [103]

Выход 96%, жёлтые кристаллы, т.пл. 76–77°C. Масс-спектр, m/z ($I_{\text{отн.}}$, %): 352 (60) $[M]^+$. Вычислено для $C_{18}H_{20}FeN_2O_2$ %: C, 61.38; H, 5.72; Fe, 15.86; N, 7.95. Найдено, %: C, 60.76; H, 5.78; Fe, 15.70; N, 7.87. Спектр ЯМР 1H ($CDCl_3$, 500, δ , м.д.): 1.36 (т, 3H, CH_3 , $J = 6$ Гц); 2.27 (с, 3H, CH_3 (Ht)); 4.14 (с, 2H, Cp); 4.17 (с, 5H, Cp); 4.29 (с, 2H, Cp); 4.35–4.42 (м, 2H, CH_2); 5.11 (с 2H, CH_2); 6.51 (с, 1H, CH (Ht)). Спектр ЯМР ^{13}C ($CDCl_3$, 126, δ , м.д.): 1.36; 11.46 (CH_3); 14.43 (CH_3 (Ht)); 50.07 (CH_2 , Cp); 60.69 (CH_2); 68.44 (Cp); 68.65 (Cp); 68.84 (Cp); 69.22 (Cp); 82.43 (C^i Cp); 108.53 (CH(Ht)); 139.00 (C(Ht)); 141.85 (C(Ht)); 162.61 ($\underline{COOEt}$).

Этил 5-метил-1-N-(ферроценилэтил)пиразол-3-карбоксилат (28б) [103]

Выход 66%, тёмно-оранжевое масло. Масс-спектр, m/z ($I_{\text{отн.}}$, %): 366 (40) $[M]^+$. Вычислено для $C_{19}H_{22}FeN_2O_2$ %: C, 62.31; H, 6.05; Fe, 15.25; N, 7.65. Найдено, %: C, 61.81; H, 6.10; Fe, 15.10; N, 7.57. Спектр ЯМР 1H ($CDCl_3$, 300, δ , м.д.): 1.36 (т 3H, CH_3 , $J = 6$ Гц); 1.85–1.87 (д, 3H, CH_3 , $J = 6$ Гц); 2.16 (с, 3H, CH_3); 4.15 (с, 5H, Cp), 4.18 (уш.с, 2H, Cp); 4.22 (уш.с, 2H, Cp); 4.33–4.44 (м, 2H, CH_2); 5.53–5.60 (д.д, 1H, $J = 6$ Гц); 6.49 (с, 1H, CH(Ht)). Спектр ЯМР ^{13}C ($CDCl_3$, 76, δ , м.д.): 11.79 (CH_3); 14.47 (CH_3 (Ht)); 19.78 (CH_3); 56.54 (CH_2 , Cp); 67.41 (Cp); 68.05 (Cp); 68.67 (Cp); 68.99 (Cp); 88.30 (C^i Cp); 108.92 (CH(Ht)); 138.47 (C(Ht)); 141.74 (C(Ht)); 162.82 ($\underline{COOEt}$).

S-(+)-Этил 5-метил-1-N-(ферроценилэтил)пиразол-3-карбоксилат (55a)

Выход 95%, $[\alpha]_D^{20} + 15.0$ (с, 0.4, бензол), тёмно-оранжевое масло, (ee 97%).

Этил 5-метил-1-N-(ферроценилпропил)пиразол-3-карбоксилат (28в) [103]

Выход 84%, тёмно-оранжевое масло. Масс-спектр, m/z ($I_{\text{отн.}}$, %): 380 (40) $[M]^+$. Спектр ЯМР 1H ($CDCl_3$, 300, δ , м.д.): 0.82 (т 3H, CH_2CH_3 , $J = 9$ Гц); 1.36 (т, 3H, CH_3 , $J = 9$ Гц); 2.11 – 2.40 (м, 2H, CH_2); 2.22 (с, 3H, CH_3); 4.07 (с, 5H, Cp); 4.12 (уш.с, 2H, Cp); 4.16 (с, 1H, Cp); 4.28 (с, 1H, Cp); 4.31–4.45 (м, 2H, CH_2); 5.10–5.15 (д.д, 1H, CH); 6.51 (с, 1H, CH(Ht)). Спектр ЯМР ^{13}C ($CDCl_3$,

75, δ , м.д.): 11.24; 11.71; 27.80; 60.62; 62.02; 67.18; 67.26; 67.80; 68.48; 68.88; 88.45 (C^iFc); 108.43 ($C(Ht)$); 139.18 ($C(Ht)$); 141.80 ($C(Ht)$); 162.91 ($\underline{COOEt}$).

Этил 5-метил-1-N-[ферроценил(фенил)метил]-пиразол-3-карбоксилат (28z) [103]

Выход 92%, темно-оранжевое масло. Масс-спектр, m/z ($I_{отн.}$, %): 428 (40) $[M]^+$. Вычислено для $C_{24}H_{24}FeN_2O_2$ %: C 67.30; H 5.65; Fe 13.04; N 6.54. Найдено, %: C 66.76; H 5.69; Fe 12.93; N 6.49. Спектр ЯМР 1H ($CDCl_3$, 400, δ , м.д.): 1.39 (т, 3H, CH_3 , $J = 6$ Гц); 2.09 (с, 3H, CH_3); 4.09 (с, 5H, Cp); 4.17–4.24 (т, 2H, Cp, $J = 9$ Гц); 4.39 (т, 2H, Cp, $J = 9$ Гц); 6.60 (с, 1H, $CH(Ht)$); 6.65 (с, 1H, CH); 7.20–7.30 (м, 5H, Ph). Спектр ЯМР ^{13}C ($CDCl_3$, 126, δ , м.д.): 12.48 (CH_3); 14.48 ($CH_3(Ht)$); 60.76 (CH_2 , Fc); 67.73 (Fc); 68.21 (Fc); 68.71 (Fc); 68.76 (Fc); 69.41 (Fc); 86.93 (C^iFc); 109.09 ($CH(Ht)$); 127.15 (C_nPh); 127.26 (C_mPh); 128.44 (C_oPh); 139.35 (C^iPh); 139.90 ($C(Ht)$); 142.02 ($C(Ht)$); 162.84 ($\underline{COOEt}$).

5-Метил-3-трифторметил-1-N-(ферроценилметил)пиразол (30a) [103]

Выход 82%, жёлто-оранжевые кристаллы, т.пл. 84–85°C. Масс-спектр, m/z ($I_{отн.}$, %): 348 (75) $[M]^+$. Найдено, %: C 54.63; H 4.41; Fe 15.88; N 7.96. $C_{16}H_{15}F_3FeN_2$. Вычислено, %: C 55.20; H 4.34; Fe 16.04; N 8.05. Спектр ЯМР 1H ($CDCl_3$, 500 МГц, δ , м.д.): 2.29 (с, 3H, $CH_3((Pz))$); 4.16 (с, 2H, Cp); 4.18 (с, 5H, Cp); 4.25 (с, 2H, Cp); 5.04 (с, 2H, CH_2); 6.24 (с, 1H, $CH(Pz)$). Спектр ЯМР ^{13}C ($CDCl_3$, 126 МГц, δ , м.д.): 11.16 (CH_3); 49.60 (CH_2); 68.31 (Cp); 68.44 (Cp); 68.78 (Cp); 82.48 (C^iCp); 103.75 ($CH(Pz)$); 121.70 (Pz, C,F $J = 268.3$ Гц), 139.16 (CPz); 140.20 (Pz, $2JC,F$ 37.8 Гц).

5-Метил-3-трифторметил-1-N-(ферроценилэтил)пиразол (30b) [103]

Выход 88%, жёлтые кристаллы, т.пл. 93–95°C. Масс-спектр, m/z ($I_{отн.}$, %): 362 (64) $[M]^+$. Найдено, %: C 55.82; H 4.79; Fe 15.27; N 7.66. $C_{17}H_{17}F_3FeN_2$. Вычислено, %: C 56.38; H 4.73; Fe 15.42; N 7.73. Спектр ЯМР 1H ($CDCl_3$, 500 МГц, δ , м.д.): 1.86 (д, 3H, CH_3); 2.26 (с, 3H, $CH_3(Pz)$); 4.06 (с, 1H, Cp); 4.16 (с, 7H, Cp); 4.22 (с, 1H, Cp); 5.34 (к, 1H, CH); 6.24 (с, 1H, $CH(Pz)$). Спектр ЯМР ^{13}C ($CDCl_3$, 126 МГц, δ , м.д.): 11.39 (CH_3); 20.28 (CH_3); 54.88 (CH); 66.46 (Cp);

67.31 (Cp); 68.23 (Cp); 68.32 (Cp); 68.82 (Cp); 89.13 (CⁱCp); 103.67 (CH(Pz)); 121.61 (Pz, 1J_{C,F} 267.5 Гц); 138.81 (C(Pz)); 140.38 (Pz, 2J_{C,F} 37.7 Гц).

5-Метил-3-трифторметил-1-N-[ферроценил-(фенил)метил]пиразол (30g) [103]

Выход 97%, оранжевые кристаллы, т.пл. 97–99°C. Масс-спектр, *m/z* (Иотн., %): 424(100) [*M*]⁺. Найдено, %: С 61.76; Н 4.57; Fe 13.05; N 6.55; C₂₂H₁₉F₃FeN₂. Вычислено, %: С 62.28; N 4.51; Fe 13.16; N 6.60; *M* 424.0850. Спектр ЯМР ¹H (CDCl₃, 500 МГц, δ, м.д.): 2.18 (с, 3H, CH₃); 4.05 (с, 5H, Cp); 4.22 (с, 1H, Cp); 4.23 (с, 1H, Cp); 4.28 (с, 1H, Cp); 4.50 (с, 1H, Cp); 6.37 (с, 1H, CHNt); 6.41 (с, 1H, CH); 7.26–7.32 (м, 5H, Ph). Спектр ЯМР ¹³C (CDCl₃, 126 МГц, δ, м.д.): 12.00 (CH₃); 63.60 (CH); 67.68 (Cp); 68.26 (Cp); 68.88 (Cp); 69.50 (Cp); 68.94 (Cp); 87.52 (CⁱCp); 104.01 (Ht, 3J_{C,F} 1.5 Гц); 121.74 (Ht, 1J_{C,F} 268.5 Гц); 127.29; 127.85; 128.50; 139.70; 139.79; 140.98 (2J_{C,F} 37.9 Гц).

5-(2-Тиенил)-3-трифторметил-1-N-(ферроценилметил)пиразол (32a) [103]

Выход 75%, тёмно-оранжевое масло. Масс-спектр, *m/z* (Иотн., %): 416 (48) [*M*]⁺. Найдено, %: С 54.24; Н 3.71; Fe 13.27; N 6.66; S 7.51. C₁₉H₁₇F₃FeN₂S. Вычислено, %: С 54.56; Н 4.10; Fe 13.35; N 6.70; S 7.67. *M* 416.0257. Спектр ЯМР ¹H (CDCl₃, 500 МГц, δ, м.д.): 4.12 (с, 2H, Cp); 4.19 (с, 5H, Cp); 4.38 (с, 2H, Cp); 5.68 (с, 2H, CH₂); 6.77 (с, 1H, CHNt); 7.07 (с, 1H, CH); 7.28 (д, 1H, CH); 7.34 (д, 1H, CH). Спектр ЯМР ¹³C (CDCl₃, 126 МГц, δ, м.д.): 50.87 (CH₂); 67.01 (Cp); 68.18 (Cp); 68.87 (Cp); 68.92 (Cp); 69.40 (Cp); 82.09 (CⁱCp); 104.27(CHNt); 120.95 (Ht, 1J_{C,F} 268.9 Гц); 124.24; 125.06; 127.68; 131.96 (Ht, 2J_{C,F} 39.0 Гц); 137.05 (CHt); 141.33 (Ht, 2J_{C,F} 37.8 Гц).

5-(2-Тиенил)-3-трифторметил-1-N-(2-ферроце-нилэтил)пиразол (32b) [103]

Выход 84%, тёмно-оранжевое масло. Масс-спектр, *m/z* (Иотн., %), 432 (59) [*M*]⁺. Найдено, %: С 55.25; Н 4.06; Fe 12.84; N 6.44; S 7.38. C₂₀H₁₉F₃FeN₂S. Вычислено, %: С 55.57; Н 4.43; Fe 12.92; N 6.48; S 7.42. *M* 430.0414. Спектр ЯМР ¹H (CDCl₃, 500 МГц, δ, м.д.): 1.87 (д, 3H, CH₃); 4.11 (с, 5H, Cp); 4.02 (с, 1H, Cp); 4.13 (с, 1H, Cp); 4.16 (с, 1H, Cp); 4.23 (с, 1H, Cp); 5.55 (к, 1H, CH);

6.63 (с, 1H, CHNt); 7.18 (т, 1H, CH); 7.23 (д, 1H, CH); 7.52 (д, 1H, CH). Спектр ЯМР ^{13}C (CDCl_3 , 126 МГц, δ , м.д.): 21.63 (CH_3); 54.31 (CH); 67.01 (Cp); 67.10 (Cp); 67.31 (Cp); 68.26 (Cp); 68.89 (Cp); 90.38 (C^iCp); 105.18 (CHNt); 121.55 (Ht, $1J_{\text{C},\text{F}}$ 269.6 Гц); 127.99 (CH); 127.99; 128.54; 129.57; 137.05 (CHt); 141.33 (Ht, $2J_{\text{C},\text{F}}$ 37.8 Гц).

5-(2-Тиенил)-3-трифторметил-1-N-[ферроценил(фенил)метил]пиразол (32e) [103]

Выход 77%, оранжевые кристаллы, т.пл. 167–169°C. Масс-спектр, m/z (Иотн., %), 492 (100) $[\text{M}]^+$. Найдено, %: С 60.55; Н 3.94; Fe 11.26; N 5.65; S 6.47. $\text{C}_{25}\text{H}_{21}\text{F}_3\text{FeN}_2\text{S}$. Вычислено, %: С 60.99; Н 3.89; Fe 11.34; N 5.69; S 6.51. M 492.0570. Спектр ЯМР ^1H (CDCl_3 , 500 МГц, δ , м.д.): 3.85–4.19 (м, 9H, Cp); 4.59 (с, 1H, CH); 6.41 (с, 1H, CH); 6.64 (с, 1H, CH); 6.72 (с, 1H, CH); 7.11–7.19 (м, 5H, Ph); 7.49 (с, 1H, CH). Спектр ЯМР ^{13}C (CDCl_3 , 126 МГц, δ , м.д.): 62.25 (CH), 67.19 (Cp); 68.36 (Cp); 68.69 (Cp); 68.98 (Cp); 69.64 (Cp); 88.61; 105.28 (CHNt); 127.21; 127.72; 127.90; 128.14; 128.39; 128.93; 129.55; 137.88 (CHt).

2-Метил-4-нитро-1-N-(ферроценилметил) имидазол (34a) [103]

Выход 43%, жёлто-оранжевые кристаллы, т.пл. 89°C. Масс-спектр, m/z (Иотн., %): 325 (71) $[\text{M}]^+$. Найдено, %: С 54.80; Н 4.72; N 12.78. $\text{C}_{15}\text{H}_{15}\text{FeN}_3\text{O}_2$. Вычислено, %: С 55.41; Н 4.65; N 12.92. M 325.0514. Спектр ЯМР ^1H , (CDCl_3 , 500 МГц, δ , м.д.): 2.42 (с, 3H, CH_3); 4.18 (с, 5H, Cp); 4.20 (с, 2H, CH_2); 4.24 (с, 2H, Cp); 4.79 (с, 2H, Cp); 7.58 (с, 1H, Ht). Спектр ЯМР ^{13}C (CDCl_3 , 126 МГц, δ , м.д.): 13.17 (CH_3 , Ht); 46.96 (CH_2); 68.31 (CH, Cp); 68.77 (CH, Cp); 68.84 (CH, Cp); 69.33 (CH, Cp); 69.35 (CH, Cp); 79.88 (C^iCp); 119.33 (CH, Ht); 144.01 (CCH_3 , Ht); 145.84 (CNO_2 , Ht).

2-Метил-4-нитро-1-N-(2-ферроценилэтил)имидазол (34b) [103]

Выход 52%, красные кристаллы, т.пл. 82–84°C. Масс-спектр, m/z (Иотн., %): 339 (87) $[\text{M}]^+$. Найдено, %: С 56.06; Н 5.12; Fe 16.32; N 12.27. $\text{C}_{16}\text{H}_{17}\text{FeN}_3\text{O}_2$. Вычислено, %: С 56.66; Н 5.05; Fe 16.47; N 12.39. M 339.0670. Спектр ЯМР ^1H , (CDCl_3 , 500 МГц, δ , м.д.): 1.78 (д, 3H, CH_3); 2.47 (с, 3H, CH_3);

4.08 (с, 1H, Cp); 4.17 (с, 5H, Cp); 4.21 (с, 1H, Cp); 4.25 (с, 2H, Cp); 5.15 (к, 1H, CH); 7.84 (с, 1H, Ht). Спектр ЯМР ^{13}C (CDCl_3 , 126 МГц, δ , м.д.): 13.31 (CH_3 , Ht); 21.18 (CH_3); 53.03 (CH); 65.84 (CH, Cp); 67.77 (CH, Cp); 68.53 (CH, Cp); 69.01 (CH, Cp); 69.35 (CH, Cp); 86.63 (C^iCp); 117.51 (CH, Ht); 143.52 (CCH_3 , Ht); 146.10 (CNO_2 , Ht).

2-Метил-4-нитро-1-N-[ферроценил(фенил)метил]имидазол (342) [103]

Выход 55%, оранжевые кристаллы, т.пл. 131–133°C. Масс-спектр, m/z (Иотн., %): 401 (72) $[\text{M}]^+$. Найдено, %: C 62.40; H 4.83; Fe 13.79; N 10.39. $\text{C}_{21}\text{H}_{19}\text{FeN}_3\text{O}_2$. Вычислено, %: C 62.86; H 4.77; Fe 13.92; N 10.47. M 401.0827. Спектр ЯМР ^1H (CDCl_3 , 500 МГц, δ , м.д.): 2.24 (с, 3H, CH_3); 3.87 (с, 1H, Cp); 4.08 (с, 5H, Cp); 4.23 (с, 1H, Cp); 4.30 (с, 1H, Cp); 4.38 (с, 1H, Cp); 6.14 (с, 1H, CH); 7.22 (д, 2H, CH_oPh); 7.39 (м, 1H, CH_nPh); 7.41 (м, 2H, CH_mPh); 7.45 (с, 1H, CH, Ht). Спектр ЯМР ^{13}C (CDCl_3 , 126 МГц, δ , м.д.): 13.63 (CH_3); 62.04 (CH); 68.49 (Cp); 68.56 (Cp); 69.10 (Cp); 69.18 (Cp); 69.93 (Cp); 84.84 (C^iCp); 119.15 (Ht); 127.07 (C_oPh); 128.59 (C_nPh); 128.78 (C_mPh); 137.17 (C^iPh); 144.45 (CCH_3), 145.47 (CNO_2).

5-Нитро-1-N-(ферроценилэтил)бензимидазол (366) [103]

Выход 45%. Масс-спектр, m/z (Иотн., %): 375 (35) $[\text{M}]^+$. Найдено, %: C 60.27; H 4.63; Fe 14.75; N 11.11. $\text{C}_{19}\text{H}_{17}\text{FeN}_3\text{O}_2$. Вычислено, %: C 60.82; H 4.57; Fe 14.88; N 11.20. M 375.0670. Спектр ЯМР ^1H (CDCl_3 , 500 МГц, δ , м.д.): 1.92 (д, 3H, CH_3); 4.08 (с, 1H, Cp); 4.12 (с, 5H, Cp); 4.27 (с, 1H, Cp); 4.36 (с, 1H, Cp); 4.39 (с, 1H, Cp); 6.55 (с, 1H, CH); 7.18 (д, 1H, Ht); 7.96 (с, 1H, Ht); 8.07 (д, 1H, Ht); 8.72 (с, 1H, Ht). Спектр ЯМР ^{13}C , (CDCl_3 , 126 МГц, δ , м.д.): 21.84 (CH_3); 61.62 (CH); 68.73 (Cp); 68.86 (Cp); 69.24 (Cp); 69.85 (Cp); 69.34 (Cp); 85.30 (C^iCp); 110.99 (Ht); 117.18 (Ht); 118.62 (Ht); 137.85 (Ht); 138.15 (Ht); 138.28 (C^iPh); 143.77 (Ht); 145.93 (CNO_2).

5-Нитро-1-N-[ферроценил(фенил)метил]бензимидазол (362) [103]

Выход 45%, оранжевое масло. Масс-спектр, m/z (Иотн., %): 437 (26) $[\text{M}]^+$. Найдено, %: C 65.39; H 4.44; Fe 12.67; N 9.53. $\text{C}_{24}\text{H}_{19}\text{FeN}_3\text{O}_2$. Вычислено, %: C

65.92; H 4.38; Fe 12.77; N 9.61. *M* 437.0827. Спектр ЯМР ^1H (CDCl_3 , 500 МГц, δ , м.д.): 4.06 (с, 1H, Cp); 4.10 (с, 5H, Cp); 4.29 (с, 1H, Cp); 4.35 (с, 1H, Cp); 4.38 (с, 1H, Cp); 6.52 (с, 1H, CH); 7.16 (д, 1H, Ht); 7.27 (м, 2H, CH_oPh); 7.37 (м, 1H, CH_nPh); 7.39 (м, 2H, CH_mPh); 7.92 (с, 1H, Ht); 8.04 (д, 1H, Ht); 8.69 (с, 1H, Ht). Спектр ЯМР ^{13}C (CDCl_3 , 126 МГц, δ , м.д.): 61.61 (CH); 68.70 (Cp); 68.89 (Cp); 69.19 (Cp); 69.79 (Cp); 69.32 (Cp); 85.26 (C^iCp); 110.97 (Ht); 117.14 (Ht); 118.57 (Ht); 127.13 (C_oPh); 128.75 (C_nPh); 128.99 (C_mPh); 137.80 (Ht); 138.07 (Ht); 138.24 (C^iPh); 143.67 (Ht); 145.89 (CNO_2).

6-Нитро-1-N-(ферроценилэтил)бензимидазол (376) [103]

Выход 35%, красно-оранжевое масло. Масс-спектр, m/z (Иотн., %): 375 (35) $[\text{M}]^+$. Найдено, %: C 60.24; H 4.63; Fe 14.74; N 11.09. $\text{C}_{19}\text{H}_{17}\text{FeN}_3\text{O}_2$. Вычислено, %: C 60.82; H 4.57; Fe 14.88; N 11.20. *M* 375.0670. Спектр ЯМР ^1H (CDCl_3 , 500 МГц, δ , м.д.): 1.91 (д, 3H, CH_3); 4.08 (с, 1H, Cp); 4.14 (с, 5H, Cp); 4.27 (с, 1H, Cp); 4.38 (с, 1H, Cp); 4.40 (с, 1H, Cp); 6.65 (с, 1H, CH); 7.19 (д, 1H, Ht); 7.98 (с, 1H, Ht); 8.09 (д, 1H, Ht); 8.72 (с, 1H, Ht). Спектр ЯМР ^{13}C (CDCl_3 , 126 МГц, δ , м.д.): 21.86 (CH_3); 61.62 (CH); 68.73 (Cp); 68.88 (Cp); 69.27 (Cp); 69.88 (Cp); 69.36 (Cp); 85.33 (C^iCp); 110.99 (Ht); 117.18 (Ht); 118.64 (Ht); 137.87 (Ht); 138.16 (Ht); 138.28 (C^iPh); 143.79 (Ht); 145.98 (CNO_2).

6-Нитро-1-N-[ферроценил(фенил)метил]бензимидазол (372) [103]

Выход 26%, красно-оранжевое масло. Масс-спектр, m/z (Иотн., %): 437 (26) $[\text{M}]^+$. Найдено, %: C 65.38; H 4.44; Fe 12.67; N 9.53. $\text{C}_{24}\text{H}_{19}\text{FeN}_3\text{O}_2$. Вычислено, %: C 65.92; H 4.38; Fe 12.77; N 9.61. *M* 437.0827. Спектр ЯМР ^1H (CDCl_3 , 500 МГц, δ , м.д.): 4.06 (с, 1H, Cp); 4.09 (с, 5H, Cp); 4.29 (с, 1H, Cp); 4.35 (с, 1H, Cp); 4.38 (с, 1H, Cp); 6.56 (с, 1H, CH); 7.29 (м, 2H, CH_oPh); 7.33 (м, 1H, CH_nPh); 7.40 (м, 2H, CH_mPh); 7.82 (с, 1H, Ht); 7.98 (с, 1H, Ht); 8.06 (с, 1H, Ht); 8.14 (д, 1H, Ht). Спектр ЯМР ^{13}C (CDCl_3 , 126 МГц, δ , м.д.): 61.58 (CH); 68.70 (Cp); 68.89 (Cp); 69.19 (Cp); 69.82 (Cp); 69.33 (Cp); 85.20 (C^iCp); 107.87 (Ht); 117.98 (Ht); 120.46 (Ht); 127.13 (Ph); 128.81 (Ph); 129.17 (Ph); 137.72 (Ht); 138.24 (C^iPh); 143.69 (Ht); 145.79 (Ht); 146.93 (CNO_2).

11. Реакция восстановительного аминирования

Общая методика

Альдегид (0.5 ммоль) и соответствующий амин (0.75 ммоль) перемешивали в течение в 1,2-дихлорэтано (35 мл) в течение 20 минут при комнатной температуре. Затем добавляли 0.75 ммоль триацетоксиборогидрида натрия и перемешивали реакцию массу при кипячении в течение 30 минут – 3 часов. Смесь охлаждали до комнатной температуры и нейтрализовывали добавлением насыщенного водного раствора NaHCO_3 . Продукт экстрагировали дихлорметаном (2x30 мл). Органические фракции объединяли и промывали насыщенным раствором NaCl (2x30 мл). После высушивания над Na_2SO_4 растворитель отгоняли в вакууме водоструйного насоса. Осадок очищали с помощью колоночной хроматографии (силикагель, система (гексан:этилацетат = 4:1)).[94]

11.1. Восстановительного аминирования ферроценилпиразолкарбальдегидов с пара-хлоранилином

1-Фенил-3-ферроценил-4-(4-хлорфениламинометил)пиразол (18a)[94]

Выход 60%. Жёлтый порошок, т.пл. 150 – 151°C. Масс-спектр (ЭУ), m/z ($I_{\text{отн}}$ (%)) 467 (62) $[\text{M}]^+$. Спектр ЯМР ^1H (CDCl_3 , 300 δ , м.д.): 4.13 (с, 5H, Cr); 4.32 (с, 2H); 4.40 (с, 2H); 4.79 (с, 2H); 6.65 (д, 2H, 2CH, $o\text{-Ph-NH}$, $J = 9$ Гц); 7.20 (д, 2H, 2CH, $m\text{-Ph-NH}$, $J = 9$ Гц); 7.46 (т, 3H, 3CH, Ph, $J = 9$ Гц); 7.69 (д, 2H, 2CH, $o\text{-Ph}$, $J = 9$ Гц); 7.87 (с, 1H, CH, Pz).

1-(Нафтилин-1-ил)-3-ферроценил-4-(4-хлорфениламинометил)пиразол (18b) [94]

Выход 58%. Жёлтый порошок, т. разл 188 – 189°C. Масс-спектр (ЭУ), m/z ($I_{\text{отн}}$ (%)) 517 (90) $[\text{M}]^+$. Спектр ЯМР ^1H (CDCl_3 , 300 δ , м.д.): 4.15 (с, 5H, Cr); 4.35 (с, 2H); 4.44 (с, 2H); 4.83 (с, 2H); 6.68 (д, 2H, 2CH, $o\text{-Ph-NH}$, $J = 9$ Гц); 7.21 (д, 2H, 2CH, $m\text{-Ph-NH}$, $J = 9$ Гц); 7.48 – 7.52 (м, 3H, 3CH, Nf, $J = 12$ Гц); 7.88 – 7.93 (м, 5H, 5CH, Nf, $J = 15$ Гц); 8.01 (с, 1H); 8.11 (с, 1H). Спектр ЯМР ^{13}C (CDCl_3 , 126 δ , м.д.): 39.4; 67.3; 68.9; 69.4; 113.9; 115.6; 118.1; 122.5; 125.7; 126.9; 127.4; 127.8; 129.5; 131.7; 133.7; 146.5.

1-Фенил-5-ферроценил-3-(4-хлорфениламинометил)пиразол (18в) [94]

Выход 63%. Жёлтый порошок, тпл 151-152 °С. Масс-спектр (ЭУ), m/z ($I_{\text{отн}}$ (%)) 467 (80) $[M]^+$. Спектр ЯМР ^1H (CDCl_3 , 126 δ , м.д.): 4.05 (с, 5H, Cp); 4.14 (с, 2H); 4.19 (с, 2H); 4.38 (с, 2H); 6.46 (с, 1H, CH, Pz); 6.67 (д, 2H, 2CH, $_{\text{o}}$ Ph-NH, $J = 9$ Гц), 7.15 (д, 2H, 2CH, $_{\text{m}}$ Ph-NH, $J = 9$ Гц); 7.34 – 7.46 (м, 5H, 5CH, Ph). Спектр ЯМР ^{13}C (CDCl_3 , 75 δ , м.д.): 42.3; 68.7; 69.8; 74.6; 105.2; 114.3; 122.2; 126.1; 128.2; 128.9; 140.2; 142.9; 146.7; 150.5.

1-Фенил-5-ферроценил-4-(4-хлорфениламинометил)пиразол (18г) [94]

Выход 38% . Масло. Масс-спектр (ЭУ), m/z ($I_{\text{отн}}$ (%)) 467 (48) $[M]^+$. Спектр ЯМР ^1H (CDCl_3 , 300 δ , м.д.): 4.06 (с, 5H, Cp); 4.07 (с, 2H); 4.08 (с, 2H); 4.49 (с, 2H); 6.59 (д, 2H, Ph, $J = 9$ Гц); 6.70 (д, 2H, Ph, $J = 9$ Гц); 7.09 (д, 2H, Ph, $J = 9$ Гц); 7.29 – 7.33 (м, 5H, Ph); 8.31 (с, 1H, Pz).

11.2. Восстановительного аминирования ферроценилпиразолкарбальдегидов с 5-(пара-аминофенил)-10,15,20-трифенилпорфирином

Общая методика

Раствор 0.05 ммоль (0.032г) амина и соответствующего альдегида (0.075 ммоль) в 7мл 1,2-дихлорэтана перемешивали в течение 15 минут при комнатной температуре и добавляли 0.364 ммоль (0.077 г) триацетоксиборогидрида натрия. Реакционную массу кипятили в течение 1.5 часа. Смесь охлаждали до комнатной температуры, нейтрализовывали насыщенным водным раствором NaHCO_3 , продукт экстрагировали 2х20мл хлористым метиленом. Органические фракции объединяли и промывали насыщенным раствором NaCl . После высушивания над Na_2SO_4 растворитель удаляли в вакууме водоструйного насоса. Вещество очищали методом колоночной хроматографии (силикагель, система гексан:этилацетат = 4:1).

3-(5-(пара-Аминофенил)-10,15,20-трифенилпорфирин)-5-ферроценил-1-фенилпиразол (19) [93, 94]

Выход 63%. Фиолетовый порошок. Масс-спектр высокого разрешения (ЭСИ): Найдено: m/z 969.3154 $[M+H]^+$. $\text{C}_{64}\text{H}_{47}\text{FeN}_7$. Вычислено: $M = 969.3242$. Спектр ЯМР ^1H (CDCl_3 , 500 δ , м.д.): 4.14 (с, 5H, Cp); 4.23 (с, 4H,

Cr); 4.70 (с, 2H, CH₂); 6.68 (с, H, CH, Pz); 7.14 – 7.16 (д, 2H, *o*-Ph-NH, *J* = 10 Гц); 7.76 – 7.80 (с, 9H, 9CH, Ph, *J* = 20 Гц); 8.09 – 8.11 (д, 2H, *m*-Ph-NH, *J* = 10 Гц); 8.26 – 8.27 (д, 6H, 6CH, Ph, *J* = 5 Гц); 8.88 (с, 6H, 6CH); 9.02 (д, 2H, 2CH, *J* = 5 Гц). Спектр ЯМР ¹³C (CDCl₃, 126 δ, м.д.): 42.5; 68.7; 69.9; 75.0; 105.4; 111.5; 119.6; 119.9; 121.3; 126.6; 127.6; 128.1; 128.9; 131.5; 134.6; 135.8; 140.4; 142.3; 142.4; 142.9; 147.8; 150.9.

3-(5-(пара-Аминофенил)-10,15,20-трифенилпорфирин)-5-ферроценил-1-изоксазол (21a) [94]

Выход 51%. Фиолетовый порошок. Масс-спектр (ЭСИ), (*m/z*) (*I*_{отн} (%)): 895.4 (100) [M+H]⁺. Спектр ЯМР ¹H (CDCl₃, 500δ, м.д.): 4.19 (с, 5H, 5CH, Cr); 4.44 (с, 2H, 2CH, Cr); 4.67 (с, 2H, CH₂); 4.79 (с, 2H, 2CH, Cr); 6.30 (с, 1H, CH, Iz); 7.07 (д, 2H, 2CH, *o*-Ph-NH, *J* = 10 Гц); 7.75 – 7.79 (с, 9H, 9CH, Ph); 8.06 (д, 2H, 2CH, *m*-Ph, *J* = 10 Гц); 8.84 – 8.85 (м, 6H, 6CH); 8.96 (д, 2H, 2CH, *J* = 5 Гц). Спектр ЯМР ¹³C (CDCl₃, 126δ, м.д.): 40.6; 67.2; 69.9; 97.28; 111.5; 119.7; 120.9; 126.7; 127.7; 132.09; 134.6; 135.8; 142.2; 147.1; 162.6.

3-(5-(пара-Аминофенил)-10,15,20-трифенилпорфирин)-5-ферроценил-1-(4-фторфенил)пиразол (21б)[94]

Выход 66%. Фиолетовый порошок. Масс-спектр (ЭСИ), (*m/z*) (*I*_{отн} (%)): 988.5 (100) [M+H]⁺. Спектр ЯМР ¹H (CDCl₃, 500δ, м.д.): 4.14 (с, 5H, Cr); 4.22 (с, 2H, Cr); 4.25 (с, 2H, Cr); 4.69 (с, 2H, CH₂); 6.67 (с, 1H, CH, Pz); 7.14 – 7.17 (м, 4H, Ph, *J* = 15 Гц); 7.41 – 7.44 (м, 2H, 2CH, Ph, *J* = 15 Гц); 7.74 – 7.79 (м, 9H, 9CH, Ph); 8.07 (д, 2H, 2CH, *m*-Ph-NH, *J* = 10 Гц), 8.23 (д, 6H, 6CH, Ph, *J* = 5 Гц); 8.85 (с, 6H, 6CH); 8.99 (д, 2H, 2CH, *J* = 5 Гц). Спектр ЯМР ¹³C (CDCl₃, 126δ, м.д.): 42.5; 68.7; 69.9; 74.6; 105.6; 111.5; 115.7; 119.6; 119.9; 121.2; 126.6; 127.6; 127.9; 131.5; 134.6; 135.8; 136.4; 142.3; 143.1; 147.8; 151.0

3-(5-(пара-Аминофенил)-10,15,20-трифенилпорфирин)-5-ферроценил-1-(2-хлорфенил)пиразол (20в) [94]

Выход 42% Фиолетовый порошок. Масс-спектр (ЭСИ), (*m/z*) (*I*_{отн} (%)): 1021,3(80) [M+H]⁺. Спектр ЯМР ¹H (CDCl₃, 500δ, м.д.): 4.16 (с, 5H, Cr); 4.26 (с, 2H, Cr); 4.28 (с, 2H, Cr); 4.70 (с, 2H, CH₂); 6.70 (с, 1H, CH, Pz); 7.14 (д, 2H,

2CH, *o*-Ph-NH, $J = 10$ Гц); 7.34 – 7.39 (м, 4H, 4CH, Ph); 7.72 – 7.80 (м, 9H, 9CH, Ph); 8.07 (д, 2H, 2CH, *m*-Ph-NH, $J = 10$ Гц); 8.23 (д, 6H, 6CH, Ph, $J = 5$ Гц); 8.85 (с, 6H, 6CH); 8.99 (д, 2H, 2CH, $J = 5$ Гц). Спектр ЯМР ^{13}C (CDCl_3 , 126δ, м.д.): 42.5; 68.9; 69.9; 74.6; 106.3; 111.5; 116.7; 119.6; 119.9; 121.2; 124.0; 126.1; 126.7; 127.6; 128.0; 129.7; 131.6; 134.5; 135.8; 141.2; 142.3; 147.7; 151.4.

3-(5-(пара-Аминофенил)-10,15,20-трифенилпорфирина)-5-ферроценил-1-(3-хлорфенил)пиразол (20г)[94]

Выход 45%. Фиолетовый порошок. Масс-спектр (ЭСИ), (m/z) ($I_{\text{отн}}$ (%)): 1003.3 (100) $[\text{M}+\text{H}]^+$. Спектр ЯМР ^1H (CDCl_3 , 500δ, м.д.): 4.13 (с, 5H, Cp); 4.24 (с, 4H, Cp); 4.71 (с, 2H, CH_2); 6.69 (с, 1H, CH, Pz); 7.15 – 7.16 (д, 2H, 2CH, *o*-Ph-NH, $J = 5$ Гц); 7.75 – 7.79 (м, 9H, 9CH, Ph); 8.08 (д, 2H, 2CH, *m*-Ph-NH, $J = 5$ Гц); 8.24 (д, 6H, 6CH, Ph, $J = 5$ Гц); 8.85 (с, 6H, 6CH); 8.99 (д, 2H, 2CH, $J = 5$ Гц). Спектр ЯМР ^{13}C (CDCl_3 , 126δ, м.д.): 42.5; 68.7; 69.9; 105.5; 111.6; 126.2; 126.6; 127.6; 128.2; 128.8; 134.6; 135.8; 142.4; 147.8; 150.9.

3-(5-(пара-Аминофенил)-10,15,20-трифенилпорфирина)-5-ферроценил-1-(4-метилфенил)пиразол (20д) [94]

Выход 53%. Фиолетовый порошок. Масс-спектр (ЭСИ), (m/z) ($I_{\text{отн}}$ (%)): 984.5 (100) $[\text{M}+\text{H}]^+$. Спектр ЯМР ^1H (CDCl_3 , 500δ, м.д.): 4.13 (с, 5H, Cp); 4.25 (с, 2H, Cp); 4.27 (с, 2H, Cp); 4.70 (с, 2H, CH_2); 6.62 (с, 1H, CH, Pz); 7.14 (д, 2H, 2CH, *o*-Ph-NH, $J = 10$ Гц); 7.38 (д, 2H, 2CH, Ph, $J = 5$ Гц); 7.48 (д, 2H, 2CH, Ph, $J = 5$ Гц); 7.75-7.80 (м, 9H, 9CH, Ph); 8.08 (д, 6H, 6CH, Ph, $J = 10$ Гц); 8.82 – 8.86 (м, 6H, 6CH); 9.00 (д, 2H, 2CH, $J = 10$ Гц).

3-(5-(пара-Аминофенил)-10,15,20-трифенилпорфирина)-5-ферроценил-1-(4-трет-бутилфенил)пиразол (20е)[94]

Выход 57%. Фиолетовый порошок. Масс-спектр (ЭСИ), (m/z) ($I_{\text{отн}}$ (%)): 1025 (100) $[\text{M}+\text{H}]^+$. Спектр ЯМР ^1H (CDCl_3 , 500δ, м.д.): 4.13 (с, 5H, Cp); 4.25 (с, 2H, Cp); 4.25 (с, 2H, Cp); 4.70 (с, 2H, CH_2); 6.62 (с, 1H, CH, Pz); 7.14 (д, 2H, 2CH, *o*-Ph-NH, $J = 10$ Гц); 7.38 (д, 2H, 2CH, Ph, $J = 5$ Гц); 7.48 (д, 2H, 2CH, Ph, $J = 10$ Гц); 7.75-7.80 (м, 9H, 9CH, Ph); 8.08 (д, 6H, 6CH, Ph, $J = 5$ Гц); 8.24 (д, 6H, 6CH, Ph, $J = 5$ Гц); 8.82 – 8.87 (м, 6H, 6CH); 9.00 (д, 2H, 2CH, $J = 5$ Гц).

Спектр ЯМР ^{13}C (CDCl_3 , 126 δ , м.д.): 31.4; 42.5; 68.7; 69.9; 74.3; 105.1; 115.5; 125.7; 125.8; 126.7; 127.6; 134.6; 135.8; 142.4; 151.4.

1,3-Дифенил-4-(5-(пара-аминофенил)-10,15,20-трифенил-порфириин)пиразол (24) [94]

Выход 44%. Фиолетовый порошок. Масс-спектр (ЭСИ), (m/z) ($I_{\text{отн}}$ (%)): 862.5 (100) $[\text{M}+\text{H}]^+$. Спектр ЯМР ^1H (CDCl_3 , 500 δ , м.д.): 4.64 (с, 1H, CH_2); 6.99 (д, 2H, 2CH, $o\text{-Ph-NH}$, $J = 5$ Гц); 7.34 (т, 1H, CH, $n\text{-Ph}$, $J = 10$ Гц); 7.46 (т, 1H, CH, $n\text{-Ph}$, $J = 10$ Гц); 7.51 (т, 2H, 2CH, $m\text{-Ph}$, $J = 5$ Гц); 7.55 (т, 2H, 2CH, $m\text{-Ph}$, $J = 5$ Гц); 7.73 (с, 9H, 9CH, Ph); 7.84 (д, 2H, 2CH, $o\text{-Ph}$, $J = 5$ Гц); 7.94 (д, 2H, 2CH, $o\text{-Ph}$, $J = 5$ Гц); 8.05 (д, 2H, 2CH, $m\text{-Ph-NH}$, $J = 10$ Гц); 8.17 (с, 1H, Pz); 8.23 (д, 6H, 6 CH, $o\text{-Ph}$, $J = 10$ Гц); 8.85 (с, 6H, 6CH); 8.97 (д, 2H, 2CH, $J = 5$ Гц). Спектр ЯМР ^{13}C (CDCl_3 , 126 δ , м.д.): 30.0; 111.5; 119.0; 126.5; 126.7; 127.6; 127.7; 127.8; 128.2; 128.8; 129.5; 130.8; 134.0; 135.9; 142.4.

1,5-Дифенил-4-(5-(пара-аминофенил)-10,15,20-трифенил-порфириин)пиразол (25) [94]

Выход 40%. Фиолетовый порошок. Масс-спектр (ЭСИ), (m/z) ($I_{\text{отн}}$ (%)): 862.5 (100) $[\text{M}+\text{H}]^+$. Спектр ЯМР ^1H (CDCl_3 , 300 δ , м.д.): 4.47 (с, 1H, CH_2); 6.99 (д, 2H, 2CH, $o\text{-Ph-NH}$, $J = 3$ Гц); 7.34 – 7.48 (м, 10H, 10CH, Ph); 7.83 (м, 9H, 9CH, Ph); 8.07 (д, 2H, 2CH, $m\text{-Ph-NH}$, $J = 3$); 8.09 (с, 1H, Pz); 8.27 (д, 2H, 2CH, Ph, $J = 3$ Гц); 8.89 (с, 6H, 6CH); 9.01 (д, 2H, 2CH, $J = 3$ Гц).

3-(5-(пара-Аминофенил)-10,15,20-трифенилпорфириин)-1-N(ферроценилметил)-5-метилпиразол (49a)

Выход 62%. Фиолетовый порошок. Масс-спектр (ЭСИ), (m/z) ($I_{\text{отн}}$ (%)): 921.32 (100) $[\text{M}+\text{H}]^+$. Спектр ЯМР ^1H (CDCl_3 , 400 δ , м.д.): -2.71, (с, 2H, NH); 2.35 (с, 3H, CH_3); 4.17 (с, 2H, $-\text{CH}_2-$); 4.22 (с, 5H, Cp); 4.33 (с, 2H, Cp); 4.54 (с, 2H, Cp); 5.06 (с, 2H, CH_2); 6.12 (с, 1H, CH(Pz)); 7.07 – 7.09 (д, 2H, NH, $J = 8$ Гц); 7.70 – 7.78 (м, 9H, Ph); 8.02 – 8.04 (д, 2H, Ph, $J = 8$ Гц); 8.23 – 8.26 (м, 6H, Ph); 8.85 (уш.с., 6H $_{\alpha}$, Py); 8.97 – 8.09 (д, 2H $_{\beta}$, Py, $J = 8$ Гц). Спектр ЯМР ^{13}C (CDCl_3 , 76 δ , м.д.): 11.10; 42.59; 50.20; 62.35; 67.10; 67.20; 67.52; 68.20; 68.79;

89.76 (CⁱCp); 106.60; 112.00; 119.70; 127.90; 128.60; 130.70; 131.00; 134.40; 148.50; 149.20.

3-(5-(пара-Аминофенил)-10,15,20-трифенилпорфирин)-1-N(ферроценилэтил)-5-метилпиразол (49б)

Выход 60%. Фиолетовый порошок. Масс-спектр (ЭСИ), (m/z) (*I*_{отн} (%)): 936.35 (100) [M+H]⁺. Спектр ЯМР ¹H (CDCl₃, 300 δ, м.д.): -2.70 (с, 2H, NH); 1.91-1.93 (д, 3H, CH₃, *J* = 6 Гц); 4.19 (с, 5H, Cp); 4.23 (с, 2H, Cp); 4.27 (с, 2H, Cp); 4.55 (с, 2H, CH₂); 5.34 – 5.41 (м, 2H, -CH-CH₃); 6.12 (с, 1H, CH(Pz)); 7.07 – 7.10 (д, 2H, NH, *J* = 9); 7.73 – 7.81 (м, 9H, Ph); 8.04 – 8.06 (д, 2H, Ph, *J* = 6 Гц); 8.24 – 8.26 (м, 6H, Ph); 8.87 (уш.с., 6H_α, Py); 8.99 – 9.01 (д, 2H_β, Py). Спектр ЯМР ¹³C (CDCl₃, 100, δ, м.д.): 12.02; 42.67 (CH₂); 62.30; 67.01; 67.15; 67.44; 68.18; 68.67; 89.10 (CⁱFc); 108.70 (C(Pz)); 112.15; 119.65; 127.90; 128.60; 130.70; 131.00; 134.40; 138.75 (C(Pz)); 141.88 (C(Ht)); 148.50; 149.20.

S-(+)-3-(5-(пара-Аминофенил)-10,15,20-трифенилпорфирин)-1-N(ферроценилэтил)-5-метилпиразол (49б)

Выход 61%. Фиолетовый порошок. [α]_D²⁰, +82.20 (с, 0.3, бензол) (97% ее).

3-(5-(пара-Аминофенил)-10,15,20-трифенилпорфирин)-1-N(ферроценилпропил)-5-метилпиразол (49в)

Выход 61%. Фиолетовый порошок. Масс-спектр (ЭСИ), (m/z) (*I*_{отн} (%)): 949.36 (100) [M+H]⁺. Спектр ЯМР ¹H (CDCl₃, 400 δ, м.д.): -2.63 (с, 2H, NH); 0.90 (т 3H, CH₂CH₃, *J* = 8 Гц); 2.32 (т, 3H, CH₃, *J* = 8 Гц); 2.33 – 2.44 (м, 2H, CH₂); 4.08 (с, 2H, CH₂); 4.13 (с, 5H, Cp); 4.13 (с, 2H, Cp); 4.18 (с, 1H, Cp); 4.21 (с, 1H, Cp); 4.39 (с, 1H, Cp); 4.94–4.98 (м, 2H, CH₂CH₃); 6.12 (с, 1H, CH(Pz)); 7.10 – 7.12 (д, 2H, Ph, *J* = 8 Гц); 7.76 – 7.81 (м, 9H, Ph); 8.07 – 8.09 (д, 2H, Ph, *J* = 8 Гц); 8.26 – 8.29 (м, 6H, Ph); 8.90 (уш.с., 6H_α, Py); 9.03 – 8.05 (д, 2H_β, Py, *J* = 8 Гц). Спектр ЯМР ¹³C (CDCl₃, 100, δ, м.д.): 11.44; 11.75 (CH₃); 28.75; 42.67(CH₂); 59.95; 62.02; 67.17; 67.34; 67.50; 68.22; 68.79; 90.08 (CⁱCp); 103.57 (C(Ht)); 111.49; 119.63; 119.99; 121.55; 126.71; 127.68; 131.09; 134.64; 135.86; 139.06 (C(Ht)); 142.40 (C(Ht)); 147.97; 148.61.

3-(5-(пара-Аминофенил)-10,15,20-трифенилпорфирин)-1-N(ферроценил(фенил)метил)-5-метилпиразол (49г)

Выход 59 %. Фиолетовый порошок. Масс-спектр (ЭСИ), (m/z) ($I_{\text{отн}}$ (%)):
997.36 (100) $[M+H]^+$. Спектр ЯМР ^1H (CDCl_3 , 300 δ , м.д.): -2.71 (с, 2H, NH); 2.32 (с, 3H, CH_3); 4.20 (с, 2H, CH_2); 4.22 (с, 5H, Cp); 4.30 (с, 2H, Cp); 4.35 (с, 2H, Cp); 4.92 (с, 1H, CH); 6.25 (с, 1H, CH (Pz)); 6.98 – 7.03 (д, 2H, Ph, $J = 15$ Гц); 7.46 – 7.60 (м, 2H, Ph); 7.71 – 7.82 (м, 9H, Ph); 7.90 – 7.93 (д, 1H, Ph, $J = 9$ Гц); 8.02 – 8.05 (д, 2H, Ph, $J = 9$ Гц); 8.23 – 8.25 (м, 6H, Ph); 8.84 – 8.86 (уш.с, 6H $_{\alpha}$, Py); 8.97 – 8.99 (д, 2H $_{\beta}$, Py, $J = 9$ Гц). Спектр ЯМР ^{13}C (CDCl_3 , 100 δ , м.д.): 12.32 (CH_3); 63.52 (CH); 67.52 (Fc); 68.50 (Fc); 68.77 (Fc); 68.83 (Fc); 69.57 (Fc); 88.10 (C^iFc); 104.10 ($\text{CH}(\text{Pz})$); 127.31 (C_nPh); 127.53 (C_mPh); 128.30 (C_oPh); 131.20; 134.40; 135.60; 139.26 (C^iPh); 140.47 ($\text{C}(\text{Pz})\text{-CH}_3$); 146.60; 149.40 ($\text{C}(\text{Pz})\text{-CH}_2$).

S-(+)-3-(5-(пара-Аминофенил)-10,15,20-трифенилпорфирина)-1-N(ферроценилэтил)-5-метилпиразол (49б)

Выход 61%. Фиолетовый порошок. $[\alpha]^{20}_{\text{D}}$, +82.20 (с, 0.3, бензол) (97% ee)

12. Получение металлокомплексов ферроценилпорфиринов

Общая методика

К раствору 1 ммоль ферроценилпорфирина в хлороформе добавляли насыщенный раствор в метаноле, содержащий 10-ти кратный избыток ацетата соответствующего металла. Реакцию проводили при кипячении и перемешивании в течение 15 минут, контролируя её протекание с помощью метода ТСХ. Затем реакционную массу охлаждали до комнатной температуры, промывали водой. Органический слой отделяли и сушили над Na_2SO_4 . Растворитель удаляли в вакууме.

Цинк(II)[3-(5-(n-аминофенил)-10,15,20-трифенилпорфирина)-5-ферроценил-1-фенилпиразол] (59a)

Выход 95%. Фиолетовый порошок. Масс-спектр (ЭСИ), (m/z) ($I_{\text{отн}}$ (%)):
1032 $[M]^+$. Найдено % C, 74.11; H, 4.28; Fe, 5.47; N, 9.60. Вычислено для $\text{C}_{63}\text{H}_{43}\text{FeN}_7\text{Zn}$ %: C, 74.24; H, 4.25; Fe, 5.48; N, 9.62. УФ-спектр (CH_2Cl_2): λ_{max} , нм 297 (12000), 424 (112500), 552 (6000), 598 (3000). Спектр ЯМР ^1H (CDCl_3 , 500 δ , м.д.): 4.16 (с, 5H, Cp); 4.25 (с, 4H $_{\alpha,\beta}$, Cp); 4.55 (с, 2H); 6.60 (с, 1H, Pz);

6.97–6.98 (д, 2H, *o*-Ph-NH, $J = 10.0$ Гц); 7.74–7.78 (м, 9H, Ph); 8.02–8.05 (д, 2H, *m*-Ph-NH, $J = 10$ Гц), 8.25–8.24 (д, 6H, Ph, $J = 5$ Гц); 8.93 (с, 6H); 9.07 (д, 2H, $J = 5$ Гц). Спектр ЯМР ^{13}C (CDCl_3 , 126 δ , м.д.): 68.7; 69.9; 75.0; 105.4; 111.5; 119.6; 119.9; 121.3; 126.6; 127.6; 128.1; 128.9; 131.5; 134.6; 135.8; 140.4; 142.3; 142.4; 142.9; 147.8; 150.9.

*Медь(II)[3-(5-(*n*-аминофенил)-10,15,20-трифенилпорфирина)-5-ферроценил-1-фенилтиразол] (59б)*

Выход 97%. Малиновый порошок. Масс-спектр (ЭСИ), (m/z) ($I_{\text{отн}}$ (%)): 1031 $[\text{M}]^+$. Найдено % С, 73.97; Н, 4.28; Fe, 5.46; N, 9.59. Вычислено для $\text{C}_{63}\text{H}_{44}\text{CuFeN}_7$ %: С, 74.37; Н, 4.26; Fe, 5.49; N, 9.64. УФ-спектр (CH_2Cl_2): λ_{max} , нм 289 (12000); 417 (112500); 542 (9000); 589 (6000).

*Марганец(II)[3-(5-(*n*-аминофенил)-10,15,20-трифенилпорфирина)-5-ферроценил-1-фенилтиразол] (59в)*

Выход 98%. Зеленый порошок. Масс-спектр (ЭСИ), (m/z) ($I_{\text{отн}}$ (%)): 1022 $[\text{M}]^+$. Найдено % С, 74.74; Н, 4.32; Fe, 5.52; N, 9.68. Вычислено для $\text{C}_{63}\text{H}_{43}\text{FeMnN}_7$ %: С, 75.00; Н, 4.30; Fe, 5.54; N, 9.72. УФ-спектр (CH_2Cl_2): λ_{max} , нм 287 (12000), 419 (112500), 548 (8000), 590 (6000).

13. Получение ферроценилпорфиринов, содержащих 1,2,3-триазол

Общая методика

0,01 Ммоль 5-(*n*-азидофенил)-10,15,20-трифенилпорфирина и 0,01 ммоль соответствующего ферроценилдикетона растворяли в толуоле (5мл) добавляли 0,01 ммоль *N,N*-диизопропилэтиламина. Реакцию проводили при кипячении и перемешивании в течение 3 часов. Затем реакционную массу охлаждали до комнатной температуры, промывали водой. Органическую фракцию сушили над Na_2SO_4 . Растворитель удаляли в вакууме.

*1-(5-(*n*-Аминофенил)-10,15,20-трифенилпорфирина)-4-ферроценоил-5-карбоксиэтил-1,2,3-триазол (61)*

Выход 60%. Фиолетовый порошок. Масс-спектр (ЭСИ), (m/z) ($I_{\text{отн}}$ (%)): 967 $[\text{M}+2\text{H}]^+$. УФ-спектр (CH_2Cl_2): λ_{max} , нм 418 (202000), 514 (10000), 550 (5000), 589 (3600), 648 (3000). Спектр ЯМР ^1H (CDCl_3 , 400 δ , м.д.): -2.76 (с, 2H, 2NH); 1.47 (т, 3H, CH_3 , $J = 8$ Гц); 4.36 (с, 5H, Cp); 4.58 – 4.63 (м, 2H, CH_2);

4.76 (с, 2H, Cp); 5.50 (с, 2H, Cp); 7.74-7.83 (м, 9H, Ph); 8.05 – 8.07 (д, 2H, Ph, $J = 8$ Гц); 8.23 – 8.25 (д, 6H, Ph, $J = 8$ Гц); 8.43 – 8.45 (д, 2H, Ph, $J = 8$ Гц); 8.85 – 8.93 (м, 8H_{αβ}, Py). Спектр ЯМР ^{13}C (CDCl_3 , 100 δ, м.д.): 14.02; 63.45; 70.52; 71.48; 73.54; 117.46; 120.52; 122.45; 126.74; 127.84; 134.57; 135.33; 142.01; 144.57; 159.98.

1-(5-(n-Аминофенил)-10,15,20-трифенилпорфирина)-4-ферроценоил-5-трифторметил-1,2,3-триазол (63)

Выход 43%. Фиолетовый порошок. Масс-спектр (ЭСИ), (m/z) ($I_{\text{отн}}$ (%)): 962.28 $[\text{M}+\text{H}]^+$. УФ-спектр (CH_2Cl_2): λ_{max} , нм 418 (153000), 514 (7640), 551 (3900), 589 (2860), 645 (2240). Спектр ЯМР ^1H (CDCl_3 , 400 δ, м.д.): -2.76 (с, 2H, 2NH); 1.47 (т, 3H, CH_3 , $J = 8$ Гц); 4.36 (с, 5H, Cp); 4.58 – 4.63 (м, 2H, CH_2); 4.76 (с, 2H, Cp); 5.50 (с, 2H, Cp); 7.74-7.83 (м, 9H, Ph); 8.05 – 8.07 (д, 2H, Ph, $J = 8$ Гц); 8.23 – 8.25 (д, 6H, Ph, $J = 8$ Гц); 8.43 – 8.45 (д, 2H, Ph, $J = 8$ Гц); 8.85 – 8.93 (м, 8H_{αβ}, Py). Спектр ЯМР ^{13}C (CDCl_3 , 100 δ, м.д.): 63.45; 70.50; 71.45; 73.55; 117.46; 120.52; 124.50; 126.69; 127.84; 134.55; 136.26; 142.01; 147.74; 184.10.

ОСНОВНЫЕ РЕЗУЛЬТАТЫ И ВЫВОДЫ

1. Разработаны методы синтеза ферроценсодержащих порфиринов, в которых ферроцен связан с порфирином через различные азотсодержащие гетероциклические спейсеры. Получены ферроценилгетероциклические порфирины с различным типом связывания между ферроценом и гетероциклическим фрагментом.
2. Подобраны методики аналитического разделения рацемических смесей некоторых ферроценилалкилазолов и ферроценилпорфиринов на энантиомеры методом высокоэффективной жидкостной хроматографии.
3. Синтезирован 1-*N*-(ферроценилэтил)-5-метил-3-метил-(5-(*n*-аминофенил)-10,15,20-трифенилпорфирин)пиразол в оптически активной форме.
4. Получены металлокомплексы Zn(II), Cu(II) и Mn(II) для 1-фенил-5-ферроценил-3-(5-(*n*-аминофенил)-10,15,20-трифенилпорфирин)пиразола и 1-*N*-(ферроценилэтил)-5-метил-3-метил-(5-(*n*-аминофенил)-10,15,20-трифенилпорфирин)пиразола.
5. Были проведены предварительные испытания двух полученных ферроценсодержащих порфиринов на сонодинамическую активность. В результате был выявлен собственный цитотоксический эффект, усиленный при воздействии ультразвука.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. R.G. Wollmann, D.N. Hendrickson. Synthesis and physical properties of meso-tetraferrocenylporphyrin, the copper complex, and the corresponding mixed-valence oxidation products // Inorg. Chem. – 1977. – Vol.16. – P. 3079 – 3089.
2. M.R. Wasielewski. Photoinduced electron transfer in supramolecular systems for artificial photosynthesis // Chem. Rev. – 1992. – Vol. 92. – P. 435 – 461.
3. D. Gust, T.A. Moore, A.L. Moore. Molecular mimicry of photosynthetic energy and electron transfer // Acc. Chem. Res. – 1993. – Vol. 26. – P. 198 – 205.
4. J.R. Health, P.J. Kuekes, G.S. Snider, R.S. Williams. A defect-tolerant computer architecture: opportunities for nanotechnology // Science – 1998. – Vol. 280. – P. 1716 – 1721.
5. Y. Chen, J. Jung, D. Ohlberg, X. Li, D.R. Stewart, K.A. Jeppesen, J.F. Stoddart, R.S. Williams. Nanoscale molecular-switch crossbar circuits // Nanotechnology – 2003. – Vol. 14. – P. 462 – 468.
6. P.D. Beer, P.A. Gale, G.Z. Chen. Mechanisms of electrochemical recognition of cations, anions and neutral guest species by redox-active receptor molecules // Coord. Chem. Rev. – 1999. – Vol. 185. – P. 33 – 36.
7. A.J. Bard. Electron transfer branches out // Nature – 1995. – Vol.374. – P.13 – 17.
8. K. Matsushige, H. Yamada, H. Tada, T. Horiuchi, X.Q. Chen // Ann. N. Y. Acad. Sci. – 1998. – Vol. 852 – P. 290 – 295.
9. Z. Liu, A.A. Yasseri, J.S. Lindsey, D.F. Bocian. Electroplating silver tetracyanoquinodimethane between gold micro-gap electrodes for the fabrication of coplanar devices, a new way to integrate material synthesis and devices fabrication within one step // Science – 2003. – Vol. 302. – P. 1543.
10. A.D. Adler, F.R. Longo, J.D. Finarelli, J. Goldmacher, J. Assour, L. Korsakoff. A simplified synthesis for *meso*-tetraphenylporphine // J. Org. Chem. – 1967. – Vol. 32. – P. 476.

11. J.S. Lindsey, I.C. Schreiman, H.C. Hsu, P.C. Kearney, A.M. Marguerettaz Rothmund and Adler-Longo reactions revisited: synthesis of tetraphenylporphyrins under equilibrium conditions // J. Org. Chem. – 1987. – Vol. 52. – P. 827 – 836.
12. J.S. Lindsey, H.C. Hsu, I. C. Schreiman. Synthesis of tetraphenylporphyrins under very mild conditions // Tetrahedron Lett. – 1986. – Vol.27. – P.4969–4970.
13. S.J. Narayanan, S. Venkatraman, S.R. Dey, B. Sridevi, V.R.G. Anand, T.K. Chandrashekar. Synthesis of *meso*-ferrocenyl porphyrins // Synlett – 2000. - Vol.12. – P.1834 – 1837.
14. S. Venkatraman, V. Prabhuraja, R. Mishra, R. Kumar, T.K. Chandrashekar, W. Teng, K.R. Senge. Electronic interactions in *meso* ferrocenyl porphyrin and its metal derivatives // Indian J. Chem., - 2003. – Vol.42A. – P.2191.
15. V.N. Nemykin, M. McGinn, A.Y. Kuposov, I.N. Tretyakova, E.V. Polshin, N.M. Loim, N.V. Abramova. Accessing of the mixed-valence states in the zinc *meso*-ferrocenylporphyrin: experimental and theoretical data // J. Ukrainian Chem. – 2005. – Vol.71. – P.79 – 85.
16. N.M. Loim, N.V. Abramova, R.Z. Khaliullin, V.I. Sokolov. Complexes of *meso*-tetrametallocenylporphyrins with Zn II ion and their stability constants with imidazole // Russ. Chem. Bull. – 1997. – Vol. 46. – P. 1193 – 1194.
17. C.H. Devillers. Récepteurs et matériaux rédox-actifs pour l'activation et la signalisation d'interactions moléculaires // PhD thesis, Université Joseph Fourier, Grenoble. – 2006 (CCDC number for 1Zn: 659850).
18. P. Zhu, X. Zhang, H. Wang, Y. Zhang, Y. Bian and J. Jiang. Ferrocene-decorated (phthalocyaninato)(porphyrinato) double- and triple-decker rare Earth complexes: synthesis, structure, and electrochemical properties // Inorg. Chem. – 2012. – Vol. 51. – P. 5651 – 5659.
19. N.M. Loim, N.V. Abramova, R.Z. Khaliullin, Y.S. Lukashov, E.V. Vorontsov, V.I. Sokolov // Russ. Chem. Bull. - 1998. – Vol. 47. - P. 1016 – 1020.

20. S.J. Narayanan, S. Venkatraman, S.R. Dey, B. Sridevi, V.R.G. Anand, T.K. Chandrashekar. Synthesis of *meso*-ferrocenyl porphyrins // Synlett – 2000, - Vol.12. – P. 1834 – 1837.
21. A. Auger, A.J. Muller, J.C. Swarts. Remarkable isolation, structural characterisation and electrochemistry of unexpected scrambling analogues of 5-ferrocenyl-10,20-diphenylporphyrin // Dalton Trans. – 2007. – Vol. 33. – P. 3623 – 3633.
22. D.T. Gryko, F. Zhao, A.A. Yasseri, K.M. Roth, D.F. Bocian, W.G. Kuhr, J.S. Lindsey. Synthesis of thiol-derivatized ferrocene–porphyrins for studies of multibit information storage / // J. Org. Chem. – 2000. – V. 65. – P. 7356 – 7362.
23. A. Auger and J. C. Swarts. Synthesis and group electronegativity implications on the electrochemical and spectroscopic properties of diferrocenyl *meso*-substituted porphyrins // Organometallics. – 2007. – Vol. 26. – P. 102-109.
24. B. Koszarna, H. Butenschön, D.T. Gryko. The synthesis and properties of bis-1,1'-(porphyrinyl)ferrocenes // Org. Biomol. Chem. – 2005. – Vol. 3 – P. 2640 – 2645.
25. O. Shoji, S. Okada, A. Satake, Y. Kobuke, Coordination Assembled Rings of Ferrocene-Bridged Trisporphyrin with Flexible Hinge-like Motion: Selective Dimer Ring Formation, Its Transformation to Larger Rings, and Vice Versa. J Am Chem Soc. – 2005. – Vol.127. – P. 2201-2210. 26.
26. O. Shoji, H. Tanaka, T. Kawai, Y. Kobuke. Single molecule visualization of coordination-assembled porphyrin macrocycles reinforced with covalent linkings // J. Am. Chem. Soc. – 2005. – Vol. 127. – P.8598 – 8599.
27. D. Kalita, M. Morisue, Y. Kobuke. Synthesis and electrochemical properties of slipped-cofacial porphyrin dimers of ferrocene-functionalized Zn-imidazolyl-porphyrins as potential terminal electron donors in photosynthetic models // New J. Chem. – 2006. – Vol. 30. – P. 77 – 92.
28. M. Morisue, D. Kalita, N. Haruta, Y. Kobuke. Fine-tuning of a ferrocene|porphyrin|ITO redox cascade for efficient sequential electron

- transfer commenced by an S₂ photoexcited special-pair mimic // Chem. Commun. – 2007. – Vol. 23 – P. 2348 – 2350.
29. P.D.W. Boyd, A.K. Burrell, W.M. Campbell, P.A. Cocks, K.C. Gordon, G.B. Jameson, D.L. Officer, Z. Zhao Bis(ferrocenyl)porphyrins. Compounds with strong long-range metal–metal coupling // Chem. Commun. – 1999. – Vol. 7. – P. 637 – 638.
30. M.A. Bakar, N.N. Sergeeva, T. Juillard and M.O. Senge. Synthesis of ferrocenyl porphyrins via suzuki coupling and their photophysical properties. Organometallics. – 2011. – Vol. 30. – P. 3225 – 3228.
31. E.S. Schmidt, T.S. Calderwood, T.C. Bruice. Synthesis and characterization of a meso-tetrakis(4-ferrocenylphenyl)porphyrin and examination of its ability to undergo intramolecular photocatalyzed electron transfer // Inorg. Chem. – 1986. – Vol. 25. – P.3718 – 3720.
32. F. D'Souza, P.M. Smith, S. Gadde, A.L. McCarty, M.J. Kullman, M.E. Zandler, M. Itou, Y. Araki, O. Ito. Supramolecular Triads Formed by Axial Coordination of fullerene to covalently linked zinc porphyrin–ferrocene(s): design, syntheses, electrochemistry, and photochemistry // J. Phys. Chem. B – 2004. Vol. 108. – P.11333 – 11343.
33. K.-L. Cheng, H.-W. Li, D. K. P. Ng Synthesis and characterization of meso-ferrocenylethynyl 5,15-diphenylporphyrins // J. Organomet. Chem. – 2004. – Vol. 689. – P. 1593–1598.
34. A. Ambroise, R.W. Wagner, P.D. Rao, J.A. Riggs, P. Hascoat, J.R. Diers, J. Seth, R.K. Lammi, D.F. Bocian, D. Holten, J.S. Lindsey. Design and synthesis of porphyrin-based optoelectronic gates // Chem. Mater. – 2001. – Vol. 13. – P. 1023 – 1034.
35. J. Otsuki, Y. Komatsu, D. Kobayashi, M. Asakawa, and K. Miake. Rotational Libration of a double-decker porphyrin visualized // J. Am. Chem. Soc. – 2010. – Vol. 132. – P. 6870-6871.

36. V.S. Shetti and M. Ravikanth. Synthesis of Triazole-Bridged Unsymmetrical Porphyrin Dyads and Porphyrin–Ferrocene Conjugates // *Eur. J. Org. Chem.* – 2010. – Vol.3. – P.494–508.
37. S. Samanta, K. Sengupta, K. Mittra. Bandyopadhyay S and Dey A. Selective four electron reduction of O₂ by an iron porphyrin electrocatalyst under fast and slow electron fluxes // *Chem. Commun.* – 2012. – Vol. 48. – P.7631 – 7633.
38. K.-L. Cheng, H.-W. Li, D. K. P. Ng. Synthesis and characterization of meso-ferrocenylethynyl 5,15-diphenylporphyrins // *J. of Org. Chem.* – 2004. Vol. 689. – P. 1593–1598.
39. K.-W. Poon, W. Liu, P.-K. Chan, Q. Yang, T.-W.D. Chan, T.C.W. Mak, D.K.P. Ng. Tetrapyrrole Derivatives Substituted with Ferrocenylethynyl Moieties. Synthesis and Electrochemical Studies // *J. Org. Chem.* – 2001. – Vol 66. – P. 1553 – 1559.
40. F. D'Souza, R. Chitta, S. Gadde, D.-M. Shafiqul Islam, A. L. Schumacher, M. E. Zandler, Y. Araki, and O. Ito Design and Studies on Supramolecular Ferrocene-Porphyrin-Fullerene Constructs for Generating Long-Lived Charge Separated States // *J. Phys. Chem. B.* – 2006. – Vol. 110. – P. 25240-25250.
41. F. D'Souza, R. Chitta, S. Gadde, A.L. McCarty, M.E. Zandler, D.M. Islam Shafiqul Yasuyaki Araki, O. Ito. Studies on Supramolecular Ferrocene-Porphyrin-Fullerene Constructs for Charge Stabilization // 209th ECS Meeting, Abstract #594, copyright ECS.
42. P.K. Poddutoori, A.S.D. Sandanayaka, T. Hasobe, O. Ito, and A. van der Est // Photoinduced Charge Separation in a Ferrocene-Aluminum(III) Porphyrin-Fullerene Supramolecular Triad. *J. Phys. Chem. B.* – 2010. – Vol. 114. – P. 14348–14357.
43. E.G. Morales-Espinoza, K.E. Sanchez-Montes, E. Klimova, T Klimova, I.V. Lijanova, J.L. Maldonado, G. Ramos-Ortíz, S Hernández-Ortega and M. Martínez-García. Dendrimers Containing Ferrocene and Porphyrin Moieties:

Synthesis and Cubic Non-Linear Optical Behavior // *Molecules*. – 2010. – Vol. 15. – P. 2564-2575.

44. Y. Pareek, M. Ravikanth Synthesis and properties of cyclophosphazenes appended with covalently linked porphyrin-ferrocene conjugates // *J. Organomet. Chem.* – 2004. – Vol. 724. – P.67-74.
45. A.N. Cammidge, P.J. Scaife, G. Berber, L.H. David. Cofacial Porphyrin–Ferrocene Dyads and a New Class of Conjugated Porphyrin // *Org. Lett.* – 2005. – Vol. 7. – P.3413 – 3416.
46. R. Giasson, E.J. Lee, X. Zbao, M.S. Wrighton. Inter- and intramolecular quenching of the singlet excited state of porphyrins by ferrocene // *J. Phys. Chem.* – 1993. – Vol. 97. – P. 2896 – 2601.
47. P.D. Beer, S.S. Kurek. The synthesis and electrochemistry of a novel ferrocene bis-porphyrin molecule // *J. Organomet. Chem.* – 1987. – Vol. 336. – P. C17 – C21.
48. R.W. Wagner, P.A. Brown, T.E. Johnson, J.S. Lindsey. Self-assembly of molecular devices containing a ferrocene, a porphyrin and a quinone in a triple macrocyclic architecture // *Chem. Commun.* – 1991. – P. 1463 – 1466.
49. R.W. Wagner, T.E. Johnson, J.S. Lindsey. Investigation of the one-flask synthesis of porphyrins bearing *meso*-linked straps of variable length, rigidity, and redox activity // *Tetrahedron* – 1997. – Vol. 53. – P. 6755 – 6790.
50. P.D. Beer, M.G.B. Drew and R. Jagessar. Selective anion recognition by novel 5,10,15,20-tetrakis(o-ferrocenylcarbonylaminophenyl-substituted) zinc metalloporphyrin receptors // *J. Chem. Soc., Dalton Trans.* – 1997. – P. 881–886.
51. A.K. Burrell, W. Campbell, D.L. Officer. The synthesis of dimeric porphyrins linked by a ferrocene // *Tetrahedron Lett.* – 1997. – Vol. 38. – P. 1249 – 1252.
52. A.K. Burrell, W.M. Campbell, D.L. Officer, S.M. Scott, K.C. Gordon. McDonald M.R. Synthesis, reactivity and spectroscopy of ferrocene-functionalised porphyrins, with a conjugated connection between the

- ferrocene and the porphyrin core // Dalton Trans. – 1999. – Vol. 19 – P. 3349 – 3354.
53. C. Bucher, C.H. Devillers, J.-C. Moutet, G. Royal, E. Saint-Aman, Self-assembly of a ferrocene-substituted porphyrin capable of electrochemically sensing neutral molecules *via* a tail on–tail off process // Chem. Commun. – 2003. – Vol. 7. – P. 888 – 889.
54. R. Sharma, P. Gautam, S. M. Mobin and R. Misra. β -Substituted ferrocenyl porphyrins: synthesis, structure, and properties // Dalton Trans. – 2013. – Vol.42. – P. 5539-5545.
55. C. Bucher, C.H. Devillers, J.-C. Moutet, G. Royal and E. Saint-Aman. Ferrocene-appended porphyrins: Syntheses and properties // Coord.Chem. Rev. – 2009. – Vol. 253. – P. 21–36.
56. B.M.J.M. Suijkerbuijk and R.J.M.K. Gebbink. Merging Porphyrins with Organometallics: Synthesis and Applications // Angew.Chem. Int. Ed. – 2008. –Vol.47. – P.7396–7421.
57. S.-H. Lee, A.G. Larsen, K. Ohkubo, Z.-L. Cai, J.R. Reimers, S. Fukuzumi and M. Crossley. Long-lived long-distance photochemically induced spin-polarized charge separation in β,β' -pyrrolic fused ferrocene-porphyrin-fullerene systems // J. Chem. Sci. – 2012. – Vol.3. – P.257 - 269.
58. D. Curiel, K. Ohkubo, J.R. Reimers, S. Fukuzumi and M. Crossley. Photoinduced electron transfer in a β,β' -pyrrolic fused ferrocene–(zinc porphyrin)–fullerene // J. Phys. Chem. Chem. Phys. – 2007. – Vol.9. – P.5260 – 5266.
59. D. Maeda, H. Shimakoshi, M. Abe, M. Fujitsuka, T. Majima and Y. Hisaeda. Synthesis of a Novel Sn(IV) Porphycene–Ferrocene Triad Linked by Axial Coordination and Solvent Polarity Effect in Photoinduced Charge Separation Process // Inorg Chem. – 2010. –Vol. 49. – P. 2872 – 2880.
60. P.V. Solntsev, J.R. Sabinn, S.J. Dammer, N.N. Gerasimchuk and V.N. Nemykin. Unexpected fluorescence properties in the axially σ -bonded ferrocenyl-containing porphyrin // Chem. Commun. – 2010. – P. 6581-6583.

61. T. Okamura, T. Iwamura, H. Yamamoto, N. Ueyama. Synthesis and molecular structures of S-2-FcNHCOC₆H₄SH and [MIII(OEP)(S-2-FcNHCOC₆H₄)] (Fc = ferrocenyl, M = Fe, Ga): Electrochemical contributions of intramolecular SHO=C and NHS hydrogen bonds // *J. Organomet. Chem.* – 2007. – V. 692. – P. 248–256.
62. B. M. J. M. Suijkerbuijk and R. J. M. K. Gebbink. Merging Porphyrins with Organometallics: Synthesis and Applications // *Angew. Chem. Int. Ed.* – 2008. – Vol. 47. – P. 7396–7421.
63. T. Muraoka, K. Kinbara, T. Aida. Mechanical twisting of a guest by a photoresponsive host // *Nature Lett.* – 2006. – Vol. 440. – P. 512–515.
64. C. Bucher, C.H. Devillers, J.-C. Moutet, G. Royal, E. Saint-Aman, Anion recognition and redox sensing by a metalloporphyrin–ferrocene–alkylammonium conjugate // *New J. Chem.* – 2004. – Vol. 28. – P. 1584–1589.
65. H. Imahori. Porphyrin–fullerene linked systems as artificial photosynthetic mimics // *Org. Biomol. Chem.* – 2004. – Vol. 2. – P. 1425–1433.
66. S. Fukuzumi. Bioinspired electron-transfer systems and applications // *Bull. Chem. Soc. Jpn.* – 2006. – Vol. 79. – P. 177–195.
67. F. D'Souza, O. Ito. Photoinduced electron transfer in supramolecular systems of fullerenes functionalized with ligands capable of binding to zinc porphyrins and zinc phthalocyanines // *Coord. Chem. Rev.* – 2005. – Vol. 249. – P. 1410–1422.
68. D.M. Guldi H. Imahori // *J. Porphyrins Phthalocyanines* – 2004. Vol. 8. – P. 976–980.
69. <http://blog.naver.com/PostView.nhn?blogId=jjy0501&logNo=100155973231>.
70. I. Damljanić, M. Vukićević, N. Radulović, E. Ellmerer, Z. Ratković, M.D. Joksović, R.D. Vukićević, Synthesis and antimicrobial activity of some new pyrazole derivatives containing a ferrocene unit // *Bioorg. Med. Chem. Lett.* – 2009. – Vol. 19. – P. 1093–1096.

71. Y.-S. Xie, X.-H. Pan, B.-X. Zhao, J.-T. Liu, D.-S. Shin, J.-H. Zhang, L.-W. Zheng, J. Zhao, J.-Y. Miao. Synthesis, structure characterization and preliminary biological evaluation of novel 5-alkyl-2-ferrocenyl-6,7-dihydropyrazolo[1,5-a]pyrazin-4(5H)-one derivatives // J. Organomet. Chem. – 2008. – Vol.693. – P.1367-1374.
72. M.D. Joksović, V. Marković, Z.D. Juranić, T. Stanojković, L.S. Jovanović, I.S. Damljanović, K.M. Szécsényi, N. Todorović, S. Trifunović, R.D. Vukićević, Synthesis, characterization and antitumor activity of novel *N*-substituted amino acids containing ferrocenyl pyrazole-moiety // J. Organomet. Chem. – 2009. – Vol.694. – P.3935-3942.
73. M. El Arbi, P Pigeon, S. Top, A. Rhouma, S. Aifa, A. Rebai, A Vessières, M.-A. Plamont, G. Jaouen. Evaluation of bactericidal and fungicidal activity of ferrocenyl or phenyl derivatives in the diphenyl butene series // J. Organomet Chem. – 2011. – Vol. 696. – P.1038-1048.
74. L.V. Snegur, Y.S. Nekrasov, N. S. Sergeeva, Z.V. Zhilina, V.V. Gumenyuk, Z.A. Starikova, A.A. Simenel, N.B. Morozova, I.K. Sviridova, V.N. Babin Ferrocenylalkyl azoles: bioactivity, synthesis, structure // Appl. Organometal. Chem. – 2008. – Vol. 22. – P. 139–147.
75. A.A. Simenel, G.A. Dokuchaeva, L.V. Snegur, A.N. Rodionov, M.M. Ilyin, S.I. Zykova, L.A. Ostrovskaya, N.V. Bluchterova, M.M. Fomina and V.A. Rikova. Ferrocene-modified thiopyrimidines: synthesis, enantiomeric resolution, antitumor activity // Appl. Organomet. Chem. – 2011. – Vol. 25. – P. 70-75.
76. Л.В. Снегур, В.Н. Бабин, А.А. Сименел, Ю.С. Некрасов, Л.А. Островская, Н.С. Сергеева, Противоопухолевая активность соединений ферроцена (обзор) // Изв. АН. Сер. хим. – 2010. – С. 2113-2124.
77. Л.В. Снегур, С.И. Зыкова, А.А. Сименел, Ю.С. Некрасов, З.А. Старикова, С.М. Перегудова, М.М. Ильин, В.В. Качала, И.К. Свиридова, Н.С. Сергеева. Редокс-активные ферроцен-модифицированные пиримидины и аденин как противоопухолевые агенты: структура, разделение

- энантиомеров, ингибирование синтеза ДНК в опухолевых клетках // Изв. АН. Сер. хим. – 2013 - №9. – С.2056-2064.
78. Л.В. Снегур, А.А. Сименел, А.Н. Родионов, В.И. Боев. Ферроцен-модификация органических соединений для медицинского применения (обзор) // Изв. АН. Сер. хим. – 2014. - №1. – Р.26-36.
79. K. Kalka, H. Merk, H. Mukhtar. Photodynamic therapy in dermatology // J. Am. Acad.Dermatol. – 2000. – Vol.42. – P.389–413.
80. The Porphyrin Handbook, K.M. Kadish, K.M. Smith, R. Guillard (Eds.) Academic Press: Amsterdam, 2003.
81. E.V. Filonenko, V.V. Sokolov, V.I. Chissov, E.A. Lukyanets, G.N. Vorozhtsov. Photodynamic therapy of early esophageal cancer // Photodiagn. Photodyn.Ther. – 2008. – Vol. 5. – P.187 – 190.
82. L.G. Arnaut. Design of porphyrin-based photosensitizers for photodynamic therapy // Inorg. Photochem. – 2011. – Vol. 63. – P.187 – 233.
83. Z.-J. Dai, S. Li, J. Gao, X.-N Xu, W.-F. Lu, S. Lin, X.-J. Wang. Sonodynamic therapy (SDT): A novel treatment of cancer based on sonosensitizer liposome as a new drug carrier // Med. Hypotheses. – 2013. – Vol.80. – P.300–302.
84. I. Rosenthal, J. Z. Sostaric, P. Riesz. Sonodynamic therapy—a review of the synergistic effects of drugs and ultrasound // Ultrason. Sonochem. – 2004. – Vol.11. – P.349–363.
85. M. Kuroki, K. Hachinime, H. Abe, H. Shibaguchi, M. Kuroki, S.-I. Maekawa, J. Yanagisawa, T.Kinugasa, T. Tanaka, Y. Yamashita. Sonodynamic Therapy of Cancer Using Novel Sonosensitizers Anticancer Res. – 2007. – Vol. 27. – P. 3673-3678.
86. К.А. Аскарлов, Б.Д. Березин, Р.П. Евстигнеева // Порфирины: структура, свойства, синтез / и др / – М.: Наука. – 1985. – 332 с.
87. J.S.Lindsey. Synthesis of meso-substituted porphyrins. // In The Porphyrin Handbook (Eds. Kadish K.M., Smith K.M., Guillard R.). – B.: Academic Press. – 2000. – V.1. – P.45-118.

88. Е.В. Алопина, А.В. Любимцев, Т.А. Агеева, О.И. Койфман Синтез мезо-нитрофенил- β -формилпорфиринов и их комплексов с металлами// XIV Молодёжная конференция по органической химии, с. 41.
89. С.Е. Грибкова, В.Н. Лузгина, Р.П. Евстигнеева. Синтез производных тетрафенилпорфирина, ковалентно связанных с тирозином // Журн. Орган. Химии. – 1993. – Т. 29. № 4. – С.758-763.
90. A.N. Rodionov, A.A. Simenel, Yu.S. Nekrasov, V.V. Kachala, E.Yu. Osipova, and K.Ya. Zhrebker. Reductive amination of ferrocenylformylpyrazoles // Russ. Chem. Bull, Int. Ed. – 2010. – Vol.59(2). – P.405 – 410.
91. Е.Ю. Осипова, А.А. Сименел, А.Н. Родионов, В.В. Качала, К.Я. Жеребкер. Получение 1-(β -нафтил)-3-ферроценилпиразол-4-карбальдегида и синтезы на его основе // Вестник МИТХТ. – 2009. – Т. 4(2). – С. 100 – 105.
92. A.N. Rodionov, A.A. Simenel, A.A. Korlyukov, V.V. Kachala, S.M. Peregudova, K.Ya. Zhrebker, E.Yu. Osipova. Synthesis and properties of 5-ferrocenyl-1H-pyrazole-3-carbaldehydes // J. Organomet Chem. – 2011. – Vol.696. – P.2108 – 2115.
93. E.Yu. Osipova, A.N. Rodionov, A.A. Simenel, N.V. Konovalova, V.V. Kachala, Synthesis of ferrocene-modified porphyrins by the reductive amination reaction// Macroheterocycles. – 2011. – Vol. 4 (№ 2). – P. 124 – 126.
94. E.Yu. Osipova, A.N. Rodionov, A.A. Simenel, Yu.A. Belousov, O.M. Nikitin V. V. Kachala. Application of reductive amination reaction for preparation of ferrocene-modified porphyrins // J. Porphyrins Phthalocyanines. – 2012. – Vol. 16. – P. 1225 – 1232.
95. T.T. Tidwell, T.G. Traylor. Nucleophilic Substitution on Ferrocenylmethyl Chloride // J.Am.Chem.Soc. - 1966. – Vol.88(14). – P.3442 – 3444.
96. R.A. Benkeser, W.P.Jr. Fitzgerald. α -haloferrocenes. The synthesis of ferrocenylacetylene // J.Org. Chem. – 1961. – Vol.26. – P.4179 – 4180.

97. В.П. Твердохлебов, И.В. Целинский, Б.Д. Гидапсов, Н.Ю. Васильева. Синтез азидоалкил ферроценов // Журн. орган. химии. – 1978. – Т.14. – С.1320 – 1323.
98. В.В. Гуменюк, Ж.В. Жилина, Ю.С. Некрасов, В.Н. Бабин, Ю.А. Белоусов // Изв. АН. Сер. Хим. – 1997. – с. 172.
99. V.V. Gumenyuk, Z.V. Zhilina, Y.S. Nekrasov, V.N. Babin, Y.A. Belousov. A novel ferrocenylalkylating reagent. Ferrocenylalkylation of imidazole and its derivatives // Russ.Chem.Bull. – 1997. – Vol.46(1). – P.168 – 170.
100. В.И. Боев, А.В. Домбровский. Новые примеры α -ферроценилалкилирования в двухфазных системах жидкость-твердая фаза, жидкость-жидкость и в гомогенной системе // Журн. орган. химии. – 1987. – Т.57. – С. 938 – 943.
101. Л.В. Снегур, Дисс. докт. хим. наук, ИНЭОС РАН, Москва, 2002.
102. А.А. Сименел, Дисс. канд. хим. наук, ИНЭОС РАН, Москва, 2004.
103. Е.Ю. Осипова, А.А. Сименел, А.Н. Родионов, В.В. Качала. Региоселективность реакции алкилирования гетероциклов ферроценилкарбинолами в условиях межфазного катализа // Журн. Орган. Хим. – 2012. – Т. 48, вып. 11. – С. 1449 - 1454.
104. А.А. Коридзе. Ферроценилкарбокатионы и родственные катионные комплексы. Строение и механизм стабилизации // Успехи химии. – 1986. – Т.55. – С. 277 – 303.
105. О.А. Реутов, И.П. Белецкая, Г.А. Артамкина, А.Н. Кашин. Реакции металлоорганических соединений как редокс процессы // Наука, Москва, 1981.
106. В.И. Боев, Л.В. Снегур, В.Н. Бабин, Ю.С. Некрасов. α -Металлоценилалкилирование // Успехи химии. – 1997. – Т.66(7). – сс.677 – 701.
107. К.Ю. Колтунов. Энантиоселективный синтез органических соединений: учебное пособие / Новосиб. гос. ун.-т. Новосибирск. – 2010г. – с.41.

108. D.V. Armstrong, W. DeMond, B.P. Czech Separation of metallocene enantiomers by liquid chromatography; chiral recognition via cyclodextrin bonded phases // *Anal. Chem.* – 1985. – Vol.57. – P.481 – 484.
109. A.A. Simenel, Yu.V. Kuzmenko, E.A. Morozova, M.M. Ilyin, I.F. Gun'ko, L.V. Snegur Synthesis and enantiomeric resolution of ferrocenyl(alkyl)azoles // *J. Organomet. Chem.* – 2003. – Vol.688. – P.138 – 143.
110. А.А. Сименел, Ю.В. Кузьменко, М.М. Ильин, В.В. Гуменюк, Л.В. Снегур, Ю.С. Некрасов Синтез и свойства оптически активных ферроцени(лэтил)индазолов // *Изв. АН. Сер. Хим.* – 2004. – сс.901 – 903.
111. R. Chandra, M. Tiwari, P. Kaur, M. Sharma, R. Jain and S. Dass. Metalloporphyrins – application and clinical significance // *Indian J. Clin. Biochem.* – 2000. – Vol.15(suppl.). – P.183-199.
112. P. Mroz, J. Bhaumik, D. K. Dogutan, Z. Aly, Z. Kamal, L. Khalid, H.L. Kee, D.F. Bocian, D. Holten, J.S. Lindsey, M.R. Hamblin. Imidazole metalloporphyrins as photosensitizers for photodynamic therapy: Role of molecular charge, central metal and hydroxyl radical production // *Cancer Lett.* – 2009. – Vol.282. – P.63–76.
113. Y. Vakrat-Haglili, L. Weiner, V. Brumfeld, A. Brandis, Y. Salomon, B. McIlroy, B. C. Wilson, A. Pawlak, M. Rozanowska, T. Sarna, A. Scherz, The Microenvironment Effect on the Generation of Reactive Oxygen Species by Pd-Bacteriopheophorbide // *J. Am. Chem. Soc.* – 2005. – Vol.127. – P.6487–6497.
114. I. Ashur, R. Goldschmidt, I. Pinkas, Y. Salomon, G. Szewczyk, T. Sarna, A. Scherz. Photocatalytic Generation of Oxygen Radicals by the Water-Soluble Bacteriochlorophyll Derivative WST11, Noncovalently Bound to Serum Albumin. // *J. Phys. Chem. A.* – 2009. – Vol.113. – P.8027–8037.
115. M. Tezuka, Y. Ohkatsu, T. Osa. Reduction and oxidation potentials of metal-free and cobalt tetra(p-substituted phenyl)porphyrins // *Bull. Chem. Soc. Jpn.* – 1976. – P.49(5). – P.1435-1436.

116. G.M. Brown, F.R. Hopf, J.A. Ferguson, T.J. Meyer, D.G. Whitten Metalloporphyrin Redox Chemistry. The Effect of Extraplanar Ligands on the Site of Oxidation in Ruthenium Porphyrins // J. Am. Chem. Soc. – 1973 – Vol. 95. – P. 5939-5942.
117. J. Rault-Berthelot, C. Paul-Roth, G. Simonneaux, C. Poriel, M. Abdalilah, J. Letessier Electroactive films of poly(tetraphenylporphyrins) with reduced bandgap // J. Electroan Chem.- 2006. – Vol. 597. – P.19-27
118. L.V. Snegur, A.A. Simenel, Y.S. Nekrasov, E.A. Morozova, Z.A. Starikova, S.M. Peregodova, Y.V. Kuzmenko, V.N. Babin, L.A. Ostrovskaya, N.V. Bluchterova, M.M. Fomina. Synthesis, structure and redox potentials of biologically active ferrocenylalkyl azoles. // J. Organometal. Chem. – 2004. – Vol.689. – P. 2473 – 2479.
119. I. Rosenthal, J. Z. Sostaric, P.Riesz. Sonodynamic therapy—a review of the synergistic effects of drugs and ultrasound // Ultrason. Sonochem. – 2004. – Vol.11. – P.349-336.
120. M. Kuroki, K. Hachimine, H. Abe, H. Shibaguchi, M. Kuroki, S.-I. Maekawa, J. Yanagisawa, T. Kinugasa, T. Tanara and Y. Yamashita Sonodynamic Therapy of Cancer Using Novel Sonosensitizers // Anticancer Res. – 2007. – Vol. 27 – P. 3673-3678.
121. Z.-J. Dai, S. Li, J. Gao, X.-N. Xu, W.-F. Lu, S. Lin, X.-J. Wang. Sonodynamic therapy (SDT): A novel treatment of cancer based on sonosensitizer liposome as a new drug carrier // Medical Hypotheses. – 2013. – Vol.80. – P.300–302.
122. H. Tsuru, H. Shibaguchi, M. Kuroki, Y. Yamashita, M. Kuroki. Tumor growth inhibition by sonodynamic therapy using a novel sonosensitizer // Free Radical Biology and Medicine. – 2012. – Vol.53. – P.464–472.
123. Q.H. Liu, X.B. Wang, P.Wang, Li. Xiao, Q. Hao. Comparison between sonodynamic eVect with protoporphyrin IX and hematoporphyrin on sarcoma 180 // Cancer Chemother Pharmacol. – 2007. – Vol.60. – P.671–680.

124. H. Tsuru, H. Shibaguchi, M. Kuroki, Yu. Yamashita, M. Kuroki. Tumor growth inhibition by sonodynamic therapy using a novel sonosensitizer // *Free Radical Biology and Medicine*. – 2012. – Vol.53. – P.464–472.
125. I. Rosenthal, J. Z. Sostaric, P. Riesz. Sonodynamic therapy—a review of the synergistic effects of drugs and ultrasound // *Ultrasonics Sonochemistry*. – 2004. – Vol.11. – P.349–363.
126. N. Yumita, N. Okuyama, K. Sasaki, S. Umemura. Sonodynamic therapy on chemically induced mammary tumor: pharmacokinetics, tissue distribution and sonodynamically induced antitumor effect of gallium–porphyrin complex ATX-70 // *Cancer Chemother Pharmacol*. – 2007. – Vol.60. – P.891–897.
127. K. Sasaki, N. Yumita, R. Nishigaki, I. Sakata, S. Nakajima, S. Umemura. Pharmacokinetic Study of a Gallium-porphyrin Photo- and Sono-sensitizer, ATX-70, in Tumor-bearing Mice // *Jpn. J. Cancer Res*. – 2001. – Vol.92. – P.989–995.
128. Аскарлов К.А., Березин Б.Д., Евстигнеева Р.П. // *Порфирины: структура, свойства, синтез / и др / – М.: Наука. – 1985. – 332 с.*
129. S. Mathew, M.R. Johnston. The synthesis and characterisation of a free-base porphyrin–perylene dyad that exhibits electronic coupling in both the ground and excited states // *Chem. Eur. J.* – 2009. – Vol. 15. – P. 248 – 253.
130. Грибкова С.Е., Лузгина В.Н., Евстигнеева Р.П. Синтез производных тетрафенилпорфирина, ковалентно связанных с тирозином // *Журн. Орган. Хим.* – 1993. - Т. 29, № 4. – С. 758-763.
131. M. Cais, J.J. Dannenberg, A. Eisenstadt. Nuclear magnetic resonance spectra of ferrocenil carbonium ions // *Tetrahedron Lett.* – 1966. – Vol.15. – P.1695-1701.

132. C.R. Hauser, J.K. Lindsay. Certain Acylations of Ferrocene and Some Condensations Involving the α -Hydrogen of Acetylferrocene // J.Org.Chem. – 1957. – Vol.22(5). – P.482 – 485.
133. В.И. Боев, А.В. Домбровский. α -Ферроценилалкилирование. // Журн. Общ. Химии – 1982. – Т.52(7). – С.1693 – 1964.
134. G.W. Gokel, D. Marquarding, I.K. Ugi, Stereoselective syntheses. VIII. Retentive nucleophilic displacements of α -substituted alkylferrocenes // J.Ogr.Chem.- 1972. - Vol.37. –P. 3052-3058.
135. D. Marquarding, H. Klusacek, G. Gokel, P. Hoffmann, I.K. Ugi. Correlation of central and planar elements of chirality in ferrocene derivatives // J. Amer.Chem.Soc. – 1970. – Vol.92. – P. 5389-5393.
136. M. Joksović, Z. Ratković, M. Vukićević, D. Vukićević. Synthehsis of 1H-ferrocenyl-1-fenyl-4-substituted pyrazoles // Synlett. – 2006. – Vol. 16. – P. 2581 – 2584.
137. Родионов А.Н. Дисс. канд. хим. наук, ИНЭОС РАН, М., 2010.
138. T.J.Colacot. A Concise Update on the Applications of Chiral Ferrocenyl Phosphines in Homogeneous Catalysis Leading to Organic Synthesis // Chem. Rev. – 2003. – Vol.103. – P. 3101-3118.
139. P.Rathelot, N. Azas, H. El-Kashef, F. Delmas, C. D. Giorgio, P. Timon-David, J. Maldonado and P. Vanelle. 1, 3-Diphenylpyrazoles: synthesis and antiparasitic activities of azomethine derivatives // Eur. J. Med. Chem. – 2002. – Vol. 37. – P. 671 – 679.